FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-

ANNEE 1971 N° 13

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par Daniel Charles LINARD

né le 13 janvier 1945 à Créteil-94-

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-:-:-

LA CITREMIE

L'HYPERCITREMIE PROVOQUEE ET SES CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

-:-:-:-

Président : M. BROCARD Professeur

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-

ANNEE 1971 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par Daniel Charles LINARD

né le 13 janvier 1945 à Créteil-94-

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-:-:-

LA CITREMIE

L'HYPERCITREMIE PROVOQUEE ET SES CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

-:-:-:-

Président : M. BROCARD Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

" DE LA, CE CRI DU PLUS GRAND DES MEDECINS :

" LA VIE EST COURTE, LONGUE EST LA SCIENCE".

SENEQUE.

De la brieveté de la vie. Chap. I

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543511_0025

A MES TANTES - Marguerite et Lucile -

avec ma profonde reconnaissance ;

A MA FAMILLE ;

A MES AMIS ;

"Et parce que c'était lui, et parce que c'était moi".

MONTAIGNE

A Monsieur le Docteur Jean BRINCOURT

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Parfois le Destin fait rencontrer des esprits dont la communion fait jaillir les oeuvres les plus fécondes.

Quant aux idées nouvelles de cette thèse "je ne mérite point plus de gloire de les avoir trouvées, que ferait un passant d'avoir rencontré par bonheur à ses pieds quelque riche trésor, que la diligence de plusieurs aurait inutilement cherché longtemps auparavant". DESCARTES

Ce trésor, je l'ai trouvé là, éclatant, existant déjà ; il a fallu cette rencontre pour qu'il brille de ses plus beaux feux et fructifie.

Je crois que la Médecine est comme l'Art.

Comme le dit MALRAUX ;

" La vie est d'un seul temps, alors que l'oeuvre d'Art est aussi d'un autre temps. C'est à cette double prise qu'elle doit sa profonde morsure".

A mes Maîtres, externat des Hôpitaux de Paris

1.965 - 1.970 :

Monsieur le Docteur DEBEYRE

Monsieur le Docteur DUBOST

Monsieur le Docteur BROCARD

Monsieur le Docteur MULER

Monsieur le Docteur LESTRADET

Monsieur le Docteur BETOURNE

Monsieur le Docteur CAMPINCHI

C'est à eux que je dois mes connaissances cliniques.

A Monsieur le Professeur Henri BROCARD
Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de pneumo-phtisiologie à la Faculté

Humble hommage d'un Elève à son Maître

Je le remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je n'oublierai jamais que c'est dans son service que nacquirent les idées qui sont exprimées dans cet ouvrage et que j'y ai appris en toutes choses, en plusieurs mois, plus qu'en plusieurs années.

A Monsieur le Docteur DELOUCHE, en toute amitié.

I N T R O D U C T I O N

Durant ces dernières années, un certain nombre d'auteurs, tant en France qu'à l'étranger, se sont penchés sur l'intérêt physiologique et biochimique de la citrémie.

Nous allons donc, en premier lieu, résumer quelques unes de leurs principales constatations.

Nous exposerons ensuite les possibilités thérapeutiques nouvelles qui nous paraissent ouvertes par le biais de l'hypercitrémie provoquée.

I - GENERALITES

REMARQUES SUR L'INGESTION DE QUANTITES IMPORTANTES D'ACIDE CITRIQUE

L'acide citrique est l'un des quelques acides organiques qui constituent un composant régulier de l'alimentation humaine et animale.
Il existe soit sous forme d'acide libre, soit sous forme de sel.
L'alimentation de l'homme apporte habituellement des doses de 2 à 10 g d'acide citrique soit 30 à 145 mg par kg. Mais il est intéressant d'étudier l'effet de régimes riches en acide citrique ; de tels régimes ont été appliqués vers la fin du siècle dernier pour des malades atteints de goutte, de diathèse urique ou dans les cas de rhumatisme. On avait prescrit chaque jour du jus de citron en allant jusqu'au chiffre de 20 Citrons par jour.
La composition du jus de citron comprend 4 à 9 g d'acides pour 100 ml dont 91,8 % d'acide citrique (Kefford).
Des essais furent faits par Sherman et coll., sur des chiens ingérant des doses importantes d'acide citrique de l'ordre de 0,5 à 2 g par kg de poids.
L'acide citrique subit une dégradation métabolique presque totale.
Il n'y eut que 0,70 % dans l'urine sans avoir subit de modification ; on ne trouva pas d'acide citrique supplémentaire dans les fècès.
L'augmentation du taux d'acide citrique sanguin ne s'est maintenue que durant 3 H $\frac{1}{2}$ à 7 H $\frac{1}{2}$.
S.L. Bonting fit absorber à trois générations de rats des quantités d'acide citrique et d'acide phosphorique supérieures à la normale. Les animaux furent ensuite examinés du point de vue de leur croissance, de la procréation, du sang, des tissus, des os, des dents, de l'urine et des fècès.
Il n'a pas été possible de constater des influences nuisibles.
K. Taufel et U. Behnekr (1960) font l'expérience sur quatre sujets masculins pour savoir s'il existe un changement d'acidité urinaire et une élimination accrue de calcium et d'acide citrique. Ils ne testent pas de sujets féminins car l'élimination d'acide citrique dans l'urine est soumise à des modifications au cours du cycle menstruel.
Après avoir noté l'acidité, le calcium et l'acide citrique urinaires, ils administrent quotidiennement 50 g d'acide citrique dans du sirop pendant 5 jours.

La quantité importante d'acide citrique est bien supportée par les sujets d'expérience, sans influence défavorable pour l'organisme. Il n'y a pas eu de phénomènes diarrhéiques. Pour ces auteurs, après exploitation statistique des résultats, ni l'acidité urinaire, ni les teneurs urinaires en acide citrique et en calcium ne furent influencés de manière significative.

En réalité, d'autres travaux démontrent qu'il existe une élimination urinaire d'acide citrique accrue après ingestion de citrates.

Et en ce qui concerne l'élimination urinaire du calcium, ce n'est pas l'avis de Gomori et Gulyas (1947) qui administrent par voie parentérale du citrate de sodium et étudient la calciurie et l'influence de l'acide citrique sur le phosphore. Les animaux étaient des chiens adultes, des chiots et des rats. L'injection du citrate est suivie d'une rapide augmentation de la vitesse d'élimination rénale du calcium. L'excrétion du phosphore est augmentée de façon tardive, cependant que les taux sanguins de calcium et de phosphore restent inchangés.

Il s'agit d'une augmentation de la clearance rénale du calcium.

Ils montrent,que dans le grèle, on peut déceler la présence d'aconitase et de déshydrogénase ainsi que dans le colon et le coecum du rat. Venant de l'estomac, l'acide citrique n'arrive que de manière ralentie et constante dans le grèle ce qui ne trouble pas les conditions de pH. L'absorption se fait essentiellement dans le grèle et n'atteint pas le coecum et le colon. La flore intestinale n'a pas d'influence sur l'acide citrique et la citratase ne participe pas à la dégradation de l'acide citrique chez le rat.

LA CITREMIE EN FONCTION DE L'AGE

Du point de vue théorique, l'intensité du cycle de Krebs dépend :

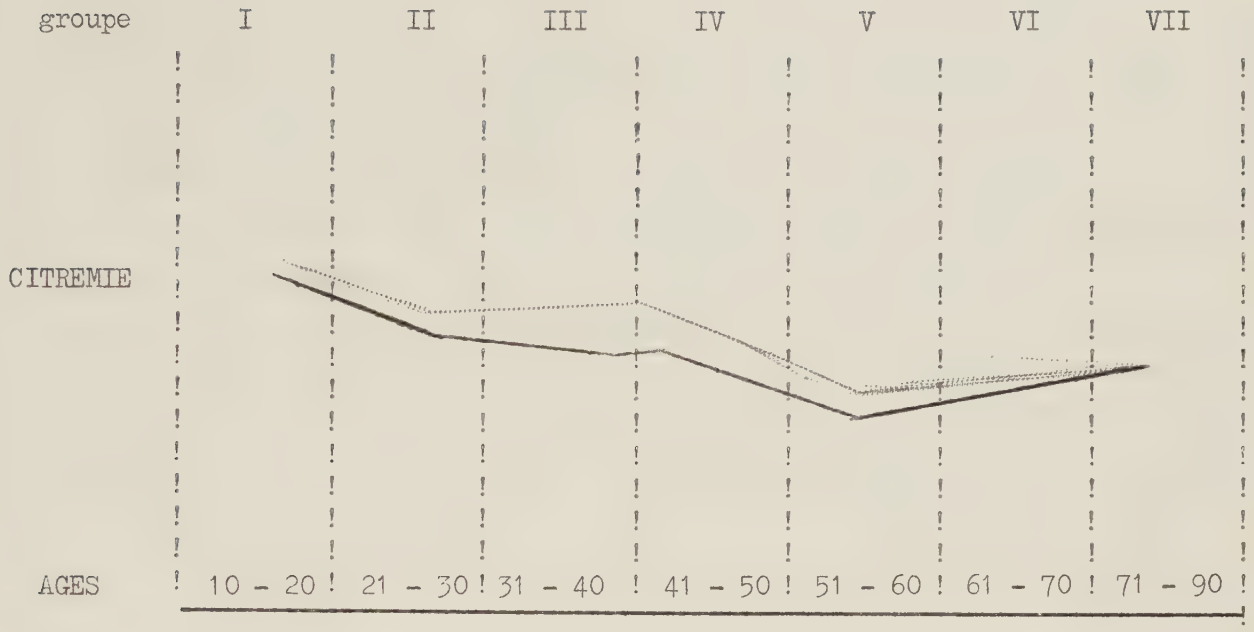
1) De la quantité de substrat présent, donc en particulier de l'acide pyruvique et de l'acétyl coenzyme A.

2) Du degré d'activation ou d'inhibition des enzymes du cycle de l'acide citrique. Il vient à l'esprit que le ralentissement métabolique qui caractérise la vieillesse provoque une diminution des échanges d'acide citrique. En effet, au cours du temps, la citrémie décroit.

Kuczewski et Szezudlowski (1964) ont étudié la citrémie sur 75 sujets âgés de 10 à 90 ans en considération du sexe et du poids. On constate que la citrémie est la plus élevée entre 10 et 20 ans, elle diminue ensuite de façon brutale, puis de manière douce.

Les valeurs les plus faibles sont entre 50 et 60 ans.

Les femmes présentent des valeurs toujours plus élevées que les hommes à l'exception du groupe le plus âgé. La baisse de la citrémie entre 50 et 60 ans est semblable à celle qui constitue le passage du premier au second groupe. L'augmentation peu importante de la citrémie dans les deux groupes les plus âgés, peut se traduire par une immobilisation plus grande des vieillards et une possibilité de mobilisation pathologique du calcium à partir du système osseux et de ses migrations dans des combinaisons de complexe avec les citrates. On a l'impression que la faible citrémie dans les vieux groupes d'âge sont l'indice de la baisse du métabolisme.


groupe
I
II
III
IV
V
VI
VII
CITREMIE
AGES
10 - 20
21 - 30
31 - 40
41 - 50
51 - 60
61 - 70
71 - 90
femmes
hommes

L'ACIDE CITRIQUE ET LES HORMONES SEXUELLES

On note une baisse de la citrémie pendant la ménopause, donc à l'arrêt de la fonction oestrogénique.

Dans les expériences animales, on a montré la baisse d'élimination de l'acide citrique dans l'urine après administration de benzoate d'oestradiol ce qui a également lieu chez l'homme (Zelewki et Umiastowski).

Il existe de plus une modification cyclique du citrate urinaire pendant les différentes phases du cycle menstruel, les taux les plus bas se trouvant pendant la menstrua tion, les plus élevés vers le milieu du cycle.

Chez les sujets hypogonadiques, les oestrogènes augmentent, les androgènes diminuent le taux urinaire du citrate (Shorr - Berheim - Taussky 1942).

LE CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

Le cycle du citrate est vraiment le point de rencontre des catabolismes glucidique, protidique et lipidique. De plus, il est le départ de l'élaboration de nombreuses substances spécifiques.

Pour commencer, le cycle de Krebs fait appel à une réaction mettant en oeuvre l'acétate actif sous forme d'acétylcoenzyme A et l'oxaloacétate.

La dégradation complète de l'acétylcoenzyme A peut s'écrire globalement :

$$CH_3 - C\overset{O}{\diagup\!\!\diagdown}_2 \overline{SCOA} + 3\ H_2O \longrightarrow 2\ CO_2 + 8\ H + HSCOA - 25\ K\ cal$$

Donc plusieurs molécules d'eau sont fixées au cours de cette oxydation suivie d'une déshydrogénation.

L'hydrogène est transporté par plusieurs coenzymes et introduit dans la chaîne respiratoire où il se trouve combiné avec l'oxygène. Les produits finaux de ce métabolisme aérobie sont constitués par le gaz carbonique et l'eau comme l'avait déjà écrit Lavoisier en 1780.

Soit pour le glucose

$$C_6\ H_{12}\ 6\ O_2 = 6\ CO_2 + 6\ H_2O + (\text{chaleur de combustion à pression constante})$$
$$= 674\ K\ cal\ par\ mole$$

ainsi la condensation de l'oxaloacétate à 4 carbones avec l'acétate actif donne le citrate à 6 carbones.

Après une série de réactions dans ce métabolisme intermédiaire, le composé à 4 carbones sera régénéré. Au début, le groupement cétone de l'oxaloacétate réagit avec l'acétylcoenzyme A au cours d'une condensation aldolique pour donner un acide monohydroxytricarboxylique : l'acide citrique.

Ensuite l'aconitase catalyse la formation d'un équilibre entre acide itocitrique (8 %) isomère de l'acide citrique, l'acide citrique (89 %) l'acide cis-aconitique (3 %) avec comme intermédiaire un cation carbénium.

L'isocitrate voit alors son hydroxyle déshydrogéné en une fonction cétonique. Une isocitrate-déshydrogénase transporte l'hydrogène sur le NAD^+ et il se forme l'acide oxalosuccinique, β cétonique, qui est décarboxylé par le même enzyme pour former l'α cétoglutarate.

L'α -cétoglutarate est décarboxylé oxydativement pour donner le succinate.

Le succinate est ensuite déshydrogéné et donne un composé "trans", le fumarate grâce à la succinodeshydrogénase.

Grâce à la fumarase, une molécule d'eau est ajoutée au fumarate et donne le malate.

Ensuite, le groupement alcool secondaire du malate est oxydé grâce à la malate déshydrogénase et donne l'oxaloacétate. Il se forme ainsi avec la chaîne respiratoire 216 K/cal dont 12 ATP qui emmagasinent l'énergie, soit 12 x 7 = 84 K/cal par mole d'acétate actif.

DOSAGES DE LA CITREMIE - SES DIFFICULTES - METHODES UTILISEES

On trouve dans la littérature toute une série de méthodes décrivant la déterminatio de l'acide citrique dans les liquides et les tissus. La plus simple de ces méthodes est celle assez sensible de Beutler et Myry. Elle est basée sur la conversion de l'AC par transformation du $KMnO_4$ en présence de bromure dans de la pentabromoacétone, l'extraction de la pentabromoacétone s'effectue avec de l'éther de pétrole et le développement de la coloration est faite par transformation de l'extrait de pétrole par une solution alcaline de thiourée.

En 1966, cette méthode a été modifiée par les auteurs (N.G. SEREBRENNIKOVA et V.S. KASAVINA), dans le but d'obtenir une détermination plus sensible.

La variation de la concentration des réactifs comme le CCL_3COOH et le $KMn04$ permet d'obtenir une oxydation plus rapide et une bromuration (réaction de base lors de la détermination de l'acide citrique).La plus grande précision du temps d'extraction et la variation du rapport des composants extraits permet un accroissement de la sensibilité de la méthode et son utilisation pour la détermination de petites quantités d'acide citrique.

Voici leur processus de détermination

A 1,5 ml de sérum, on ajoute au moyen d'un jet puissant 7,5 ml d'A.T.C.A. 10 % on agite et on laisse reposer 10 à 15 minutes. On centrifuge ensuite à 2000 t/min pendant 10 à 15 minutes ou bien on filtre. 5 autres ml de filtrat sont introduits dans un tube à essai de 150 x 18 mm avec une graduation de 5 et 10 ml, on ajoute 0,5 ml d'H_2SO_4 50 %, on agite et on chauffe 10 minutes dans un bain aqueux bouillant pour la destruction de l'acide acétoacétique et l'élimination de l'acétone. Au bout de 15 à 20 minutes de refroidissement à température ambiante, on ajoute à la solution se trouvant dans le tube à essai de l'H_2O jusqu'au 5 ml, on verse ensuite 0,4 ml de la solution KB fraîchement préparée et 1 ml $KMn04$.

Après agitation, le tube à essai est laissé à température ambiante pendant 15 minutes pour bromuration complète de l'acide citrique. A ce moment il est recommandé de fermer le tube à essai avec un convercle ou un entonnoir avec une extrémité soudée afin de ne pas contaminer l'air avec des vapeurs de brome.

Après oxydation et bromuration, le tube à essai est refroidi pendant 10 à 15 minutes dans de l'eau glacée et goutte à goutte (avec une pipette optique) on ajoute de l'H_2O_2 3 % et ensuite de l'H_2O_2 1 % jusqu'à décoloration complète de la solution, c'est à dire la diminution de l'excès en KM_nO_4 (il faut en général environ 20 gouttes de l'H_2O_2 3 %). De plus, on verse 7,5 ml d'éther de pétrole ; on utilise pour cela une pipette, reliée à une seringue par un tube fin en caoutchouc et renforcée dans le support. Le tube à essai est hermétiquement fermé par un bouchon de caoutchouc, il est ensuite placé dans une boîte sur du coton, en position horizontale, on ajoute 15 minutes dans un agitateur et il est refroidi 5 minutes dans de l'eau glacée. Le mélange est transféré dans un entonnoir gradué, on sépare la couche hydro-acide et la couche d'éther est lavée 2 fois avec de l'H_2O (5 ML). L'H_2O est séparée, on la retire de la couche d'éther par une pipette reliée à une seringue, 5 ml (exactement) on transpose dans un tube à essai propre et sec et on ajoute 6 ml (exactement) de solution de thiourée.

Le tube à essai est fermé de façon étanche par un bouchon et agité pendant 15 minutes sur un agitateur. La couche aqueuse restante est soigneusement aspirée par une pipette ayant une extrémité prolongée, en laissant dans le tube une faible quantité de couche aqueuse (0,3 - 0,5 ml) et on effectue le transfert dans un tube chimique. La précipitation à l'intérieur de celui-ci de l'éther de pétrole altère l'indication du spectrophomètre, augmentant de beaucoup la correction de l'aspect trouble. Au bout de 25 à 30 minutes, mais pas plus de 60 minutes à partir du début de l'extraction de la pentobromoacétone par la thiorée, on effectue la spectrophotométrie à 445 et 650 mmk. La densité est déterminée à 650 mmk, on déduit de la densité déterminée à 445 mmk la correction de l'aspect trouble.

Dans la mesure où la température et la prolongation de chaque opération influencent fortement la précision de l'analyse, il est nécessaire de construire une courbe étalonnée pour chaque série d'expérience, en fonction de la solution d'acide citrique Pour cela, on effectue simultanément à l'analyse du sérum et de l'urine, une oxydation-bromuration de la solution normalisée d'acide citrique.

Partant du même procédé, des auteurs français (J.A. LIEVRE, J.P. CAMUS, C. BENICHOU A. PIAUGER et P. GUILLIEN - Paris) en 1968 ont utilisé la méthode suivante qui semble plus simplifiée et plus précise.

L'acide citrique est décomposé par l'acide sulfurique concentré en acide acétone dicarbonique. En présence de brome, l'oxydation de l'acide acétone dicarbonique entraîne la formation de pentabromacétone. Après extraction, la pentabromacétone forme en présence d'un réactif des complexes développant une coloration caractéristique. La mesure est spectrophotométrique.

Ici, l'agent oxydant est l'acide vanadique introduit par Weil-Malherbe (1949), le réactif est le thiourée borate de sodium, monosulfure de sodium utilisé par Mac Ardle (a955). Notons enfin que le chauffage du filtrat trichloracétique, dont Nordmann (1959) a montré l'importance, figure dans la technique utilisée.

On prélève 15 ml de sang veineux à jeun sur héparine et fluorure de sodium. Après centrifugation, on précipite les protéines de 8 ml de plasma par 8 ml d'acide trichloracétique à 20 %.

On recueille par filtration 10 ml du mélange obtenu. Ce filtrat est chauffé dans un bain d'huile de paraffine porté à 120° pendant 15 minutes. Le filtrat est ramené à 10 ml par l'eau bidistillée.

On met en présence 6 ml de SO_4H_2 pur (33 N) et 5 ml de la solution obtenue au temps précédent. La température est ramenée à 20 °, puis on ajoute 5 ml de la solution oxydante : vanadate de sodium 12 g ; bromate de potassium, 5,55 g ; bromure de potassium, 19,836 g, pour 1 000 ml H_2O, ce qui entraîne la formation de pentabromacétone. Après avoir laissé reposer 20 minutes, on ajoute, pour éliminer la solution oxydante en excès, 5 ml d'une solution (préparée extemporanément) de SO_4 Fe à 22 g% dans du SO_4H_2/N.

A la solution obtenue, on ajoute 6,5 ml d'hexane pur. On agite énergiquement 2 à 3 fois toutes les 30 secondes pendant 5 minutes. Par pipettage, rinçage à l'eau bidistillée et nouveau pipettage, on élimine soigneusement la phase inférieure. Après avoir introduit une pincée de SO_4Na_2 pur cryoscopique, on prélève 5 ml et on ajoute 4 ml du réactif thiourée-borate de sodium sulfure de sodium (réactif : on ajoute 2 ml d'une solution aqueuse de SNa_2 à 10 %, faite une 1/2 heure avant l'emploi, à une solution de thiourée 4 g, borate de sodium 2 g dans 100 ml d'eau). Le brassage par un courant d'azote rend la coloration homogène.

La lecture se fait au spectrophotomètre à 440 m . Toutes ces manipulations sont faites simultanément avec deux solutions étalon à 20 mg et 40 mg/l d'acide citrique. On étalonne le spectrophotomètre à partir de ces deux solutions-témoin et on exprime les résultats en milligrammes d'acide citrique par litre de plasma.

Citrémie normale

Le chiffre de citrémie normale dépend bien entendu du procédé utilisé, toutefois, les variations suivant celui-ci ne sont pas très importantes.
Voici un tableau de ce chiffre mesuré en mg/litre, suivant les auteurs :

TENEUR NORMALE EN ACIDE CITRIQUE (en mg/litre)

NATELSON ET AL. (2)	19,2-23,3
P. KOMIETANI ET AL. (7)	16
TODOROV (8)	17 - 30
N.G. SEREBRENNIKOVA et V.S. KASAVINA	17,2-29,0
LIEVRE ET COLL.	21,8 $\pm$ 1mg5

LIEVRE et Coll. considèrent comme élevée une citrémie supérieure à 21,5 + 3 mg/l.
De toute façon, 25 mg/litre leur paraissent la limite supérieure de la normale.

L'ACTIVATION DU CYCLE DE KREBS PAR LES CITRATES

Déjà de nombreux arguments bio-chimiques pouvaient laisser entrevoir cette action :

1 - L'utilisation in vivo chez l'animal de très fortes concentrations de citrate permet le passage de la barrière intestinale et l'augmentation du taux de citrate dans le foie et le sang périphérique.

2 - Le citrate, extrêmement diffusible, franchit aisément les membranes cellulaires et mitochondriales.

3 - De nombreux travaux au cours des dix dernières années ont souligné le rôle important du citrate comme régulateur du métabolisme énergétique dans différentes conditions physiologiques. Le citrate intervient aussi bien dans les systèmes des acides gras que dans la glycolyse ou la néoglucogénèse et dans l'uréogénèse.

4 - L'action catalytique du citrate sur le cycle tricarboxylique in vitro a été démontrée par Krebs lui-même sur le broyat du muscle pectoral du pigeon.

Mais une étude toute récente de Messieurs P. BARON, G. GRIFFATON, et R. LOVY, (Laboratoire de Nutrition Humaine de l'I.N.S.E.R.M. et de l'E.P.H.E. - Directeur : J. TREMOLIERES -) vient de démontrer de façon éclatante et pour la première fois que toutes ces constatations se retrouvent in vivo.

RESUME DE CE TRAVAIL

Des rats mâles Wistar de 130 g environ, à jeun depuis 18 heures, reçoivent une certaine dose de citrate (soit 1 g/kg par injection intra-péritonéale, soit 5 g/kg per os). Ils sont sacrifiés en même temps que les témoins, soit 30 min. après l'injection intra-péritonéale, soit 1 à 2 heures après l'ingestion.
On détermine dans leur foie, après analyse enzymatique, la concentration de divers substrats et cofacteurs.
La concentration des composés suivants s'élève sous l'effet des traitements : lactate, dihydroxy-acétone-phosphate, oxaloacétate, malate, α-glycéro-phosphate et acétoacétate, urée. Celle du β-hydroxybutyrate s'abaisse. Les concentrations en NAD, NADP, pyruvate et α-cétoglutarate ne sont pas modifiées. La concentration du NADH s'abaisse et celle du glutamate s'élève après l'injection, mais non après l'ingestion.
La discussion de ces variations, la comparaison avec d'autres expériences effectuées avec divers composés, enfin la considération des rapports de concentrations, montrent que les citrates à doses forcées augmentent l'activité du Cycle de Krebs, ont un effet anticétogénique et inhibent la glycolyse.

Il parait capable enfin de stimuler la néoglucogénèse, la lipogénèse et l'uréogénèse..

Cette indiscutable action de l'acide citrique au niveau du métabolisme ritochrondrial se retrouve en clinique humaine, et de nombreux auteurs ont, ces dernières années, fait état de résultats statistiquement significatifs sur la régularisation des différentes constantes sanguines obtenues chez tous les surchargés traités par le complexe acide citrique et citrates à doses forcées de façon prolongée (Pr CLOAREC - Dr ROUFFY - Pr WAREMBOURG - Dr JAILLARD - Pr MONGE et Dr CASANOVA).

Voici un tableau récapitulatif de la moyenne de leurs résultats :

Dosages sanguins	Nombre de malades	Résultats favorables	% de baisse
Lipides totaux	44	44	1 mois : 12,49 % 3 mois : 19 %
Triglycérides	68	58	31 à 41 %
Cholestérol	170	144	11 à 30 %
Acides gras Lipides totaux	42	32	≠ 40 %
Urée	134	122	≠ 24 %
Acide urique	262	252	27 à 39 %

Par ailleurs, dans un travail actuellement en cours, le Docteur TREMBLAY (PARIS), médecin consultant de la S.N.C.F., ancien chef de laboratoire de l'hôpital Bretonneau, attire l'attention sur l'augmentation spectaculaire (de 30 à 100 %) de la vitesse de circulation qu'il obtient avec l'acide citrique et les citrates à doses forcées.

Il s'agit pour lui, avant tout, d'une constatation clinique de ~~peu d'~~grand intérêt mais il ne cherche pas à en démontrer le mécanisme d'action. Il semble bien logique de rattacher celui-ci à l'activation du cycle de Krebs par l'acide citrique.

ACIDE CITRIQUE ET ATHEROMATOSE

D'autres auteurs, en Russie, avaient déjà montré tout l'intérêt de l'acide citrique dans la lutte anti-athéromateuse. Il s'agit de D.A. KAIDIN et L.I. GREBENNIK, qui, en 1967, ont publié un article que nous résumons ici :

Le développement de l'athérosclérose s'accompagne de divers troubles métaboliques catalysés par différents formonts. Une place importante appartient ici aux modifications d'activité des formonts qui catalysent la transformation des substances faisant partie du cycle des acides tricarboniques de Krebs. Le cycle citrique représente une voie fondamentale dans l'oxydation des intermédiaires de la transformation des lipides, protides et glucides. Acide citrique et autres acides organiques sont abondants dans la nourriture de l'homme. Le problème de l'influence que ces acides exercent sur le métabolisme de la cholestérine présente un intérêt certain. C'est pour cela que nous avons examiné, dans des expériences exécutées chez le lapin, l'influence de l'acide citrique sur le développement de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose expérimentales. Nous publions dans la présente étude les résultats auxquels nous sommes arrivés.

L'expérience a porté sur 30 lapins mâles de la race chinchilla. Le poids initial de ces animaux est de 2,300 kg, tous ont reçu au début des expériences une ration de base composée de 50 grammes de foin, de 80 g d'avoine, de 100 grammes de légumes et d'une quantité de cholestérine prise dans la proportion de 200 mg/kg. Cette cholestérine a été donnée sous forme d'une suspension dans une gelée d'amidon mélangée à la nourriture.

Au bout de 20 jours, en fonction de la teneur de cholestérine dans le plasma, on a réparti les lapins en trois groupes de 10 animaux chacun. Les animaux du premier groupe (groupe de contrôle) ont reçu leur ration de base. Les animaux du deuxième groupe ont reçu en plus de l'acide citrique, dans la proportion de 1 gramme par kilogramme de nourriture, et un mélange de carbonates de métaux alcalins et carbonates de terres alcalines dans la proportion suivante : 83 mg de $NaNCO_3$, 218 mg de K_2CO_3, 91 mg de $CaCO_3$ et 108 mg de $MgCO_3$. Ce mélange a été donné dans la proportion de 500 mg par kilogramme.

A la ration de base des lapins du troisième groupe, nous avons ajouté du mélange de carbonates de métaux alcalins et de carbonates de terres alcalines dans la proportion de 500 mg/kg. A la fin de chaque période de 20 jours, la teneur en cholestérine a été dosée. Au bout de 100 jours, les animaux sont sacrifiés. La teneur en cholestérine dans le foie, dans les glandes surrénales et dans l'aorte est mesurée (méthode d'ABELL) ainsi que celle des lipides totaux.

Les résultats de ces examens ont montré qu'à la fin de l'expérience (au bout de 100 jours), la teneur en cholestérine dans le plasma des lapins de tous les groupes s'est élevée ; cette teneur s'est élevée également dans les glandes surrénales. Cependant, chez les lapins du deuxième groupe, sous l'influence de l'acide citrique, la surcharge en cholestérine s'est produite à un degré bien moindre. De même, dans ce groupe, la concentration dans le foie des lipides totaux a été plus faible. Les changements athéroscléreux de l'aorte des animaux se sont inscrits à des degrés très variables. Les lésions ont été appréciées macroscopiquement selon une échelle de + à ++++. On a noté les plus importantes perturbations chez les animaux du troisième groupe ayant absorbé de la cholestérine avec un mélange de carbonates de métaux alcalins et de carbonates de terres alcalines. Les perturbations les plus faibles ont été notées chez les lapins du deuxième groupe ayant reçu de l'acide citrique et de la cholestérine.

La teneur totale des lipides dans l'aorte calculée par kilogramme de poids brut de la tunique interne et des plaques a donné une idée du degré d'atteinte de l'aorte. Au cours des examens macroscopiques et microscopiques de l'aorte des lapins du groupe de contrôle ayant absorbé la ration de base et de la cholestérine, il a été constaté la présence d'un grand nombre de plaques situées de préférence sur la crosse aortique. L'examen microscopique de l'aorte a permis de constater la présence de plaques convexes composées de cellules xanthomiques contenant de la graisse. On a aussi mis en évidence un dépôt de graisse sous forme d'une large couche dans la tunique interne au niveau de l'origine des vaisseaux aortiques.

Chez les animaux ayant reçu une ration de base, de la cholestérine et de l'acide citrique avec un mélange de carbonates de métaux alcalins et de carbonates de terres alcalines, l'examen microscopique a révélé un degré d'affection de l'aorte inférieur au degré d'affection chez les lapins ayant reçu une ration de base et de la cholestérine. Chez les animaux qui, outre la ration fondamentale, ont reçu de la cholestérine et du mélange de carbonates de métaux alcalins et de carbonates de terres alcalines, on observe un athérome aortique plus important. La réaction pour la cholestérine est positive dans les plaques de la paroi aortique et dans la paroi des artérioles chez tous ces animaux. On a aussi mis en évidence une teneur élevée en lipides des trois couches de l'écorce surrénale. La teneur totale en lipides de l'aorte de ces animaux se trouve à parité avec l'appréciation macroscopique de l'athérosclérose.

Ces expériences prouvent, chez les lapins ayant absorbé, outre la ration de base, de la cholestérine et un mélange de carbonates de métaux alcalins et de carbonates de terres alcalines,que le niveau de la cholestérine, des lipides totaux dans le sang, le foie, les glandes surrénales et l'aorte, ont augmenté par rapport aux animaux ayant reçu la même ration de base, additionnée de cholestérine seule. Un supplément d'acide citrique à la ration de base ralentit par contre ces perturbations.

ACIDE CITRIQUE ET CALCIUM SANGUIN - CONSEQUENCES HEMODYNAMIQUES

Il est bien connu que les citrates ont une action anticoagulante en formant le complexe citrate de calcium. Une abondante littérature a traité de ce sujet.

Les états hypocalcémiques, lors de l'hypercitrémie, ont des conséquences physiologiques importantes.

En 1955, Bunker a attiré l'attention de la gravité des effets pendant les interventions réclamant la transfusion de grands volumes de sang citraté. L'auteur a montré que, bien que le calcium total dans le sérum ne soit pas modifié, on observe une chute de plus de la moitié du calcium ionisé.

Brincourt (1969), étudiant l'action fluidifiante du calciférol sur les collections suppurées par une charge de vitamine D, provoque par cette vitamine une hypercitrémie.

L'acide citrique ainsi augmenté capte presque tout le calcium ionisé à tel point que la détermination de la calcémie est rendue difficile.

LIEVRE et coll. ont montré la possibilité d'accidents tétaniques lors de transfusions massives ou rapides de sang citraté.

CORBASCIO et N.T. SMITH (1967) créent une hypercitrémie par voie parentérale chez des chiens anesthésiés et étudient les effets hémodynamiques sur l'électrocardiogramme, les changements sont ceux de l'hypocalcémie à savoir prolongation de QT et inversion de l'onde T.

Des taux élevés de citrate (60 mg/100ml) produisent des foyers ectopiques ventriculaires et finalement fibrillation. Le débit cardiaque et le volume systolique diminuent. On note une dépression du travail ventriculaire gauche. La résistance périphérique est augmentée, la pression artérielle systolique est diminuée, la pression moyenne l'est moins.

La pression ventriculaire gauche est diminuée.

D'ailleurs NEALSON a montré que des taux de citrate sanguin compris entre 24 et 100 mg/100 ml peuvent être mortels chez le chien alors que l'administration de chlorure de calcium (200 mg/250 ml) ou l'élimination du citrate avec des résines échangeuses d'ions avant la transfusion évitent le danger.

LA VITAMINE D ET L'ACIDE CITRIQUE

STEENBOCK et BELLIN (1953) étudiant des rats âgés de cinq semaines et administrant tous les trois jours 75 à 150 unités de vitamine D pendant 15 jours, ont observé une hypercitrémie de 45 à 61 % par rapport aux animaux témoins ne recevant pas cette vitamine.
OISHIT, JOSHI et PATWARDHAN (1956) injectent de la vitamine D dans le tissu cartilagineux de rats et de chiens et observent une augmentation de l'activité de la citrogénase participant à la synthèse de l'acide citrique.

STEENBOCK et coll. (1959) ont observé dans les homagénats de reins de rats recevant de la vitamine D une inhibition de l'oxydation de l'acide citrique et de l'acide cétoglutarique.
LAVROV et TERENTEVA (1963) provoquent une hypervitaminose D chez les rats et observent une hypercitrémie importante par rapport aux témoins avec une variabilité individuelle importante de la citrémie.

ACIDE CITRIQUE ET RACHITISME

Les taux sanguins de l'acide citrique et du phosphore dépendent éminemment de la vitamine D.

La vitamine D renforce l'absorption entérale du calcium et du phosphore MIGIKUKI (1962),et augmente également la réabsorption du phosphore dans le tubule rénal.

L'absorption du calcium et du phosphore s'effectue sous l'influence de citrates SCHREIER (1949) KLINKE (1954).

On a déjà observé depuis longtemps que le jus de citron avait une influence bénéfique sur le rachitisme.

Dans des expériences animales, on a montré que le cartilage du rat rachitique subissait une calcification sous l'influence de l'acide citrique. D'ailleurs on sait que dans les tissus osseux se trouvent les 90 % de l'acide citrique de tout l'organisme. Dans les formes légères de rachitisme, et à fortiori dans les formes graves, la citrémie et la phosphorémie sont abaissées.

De plus, la baisse de l'acide citrique sanguin serait l'indice le plus précoce et le plus sensible du rachitisme et l'évolution peut être suivie sur ces deux facteurs parallèles.

L'observation de BEREK PYZIKOWA (1966) porte sur 42 nourrissons rachitiques âgés de 3 à 13 mois. La citrémie est abaissée de façon importante chez les rachitiques, en outre la phosphatase alcaline est augmentée, la phosphorémie diminuée.

L'injection de 300 000 unités de vitamine D3 fait augmenter l'acide citrique de façon importante au bout de cinq jours jusqu'à la normale.

La vitamine D augmente la citrémie et aussi la teneur en acide citrique de l'os (HARRISON - STEENBOCK). Dans le traitement du rachitisme, on a déjà utilisé du calciférol avec de l'acide citrique. BILAS (1966) expérimente,sur des rats albinos, rendus rachitiques, et donne des citrates et de la vitamine D.

Il montre qu'en prescrivant la moitié de la dose de vitamine D qui est utile au traitement du rachitisme de ces rats, mais avec des citrates, on observe le même effet thérapeutique que chez les animaux recevant une dose double de vitamine D. L'augmentation de la citrémie et de sa teneur dans l'os est une fonction directe.

ACIDE CITRIQUE ET AFFECTIONS HEPATIQUES

Dans les hépatites virales, on note, en général, un abaissement de la citrémie (Benda - Moser, 1962).

Selon Coffin, Coons et Cabasso, le virus de l'hépatite du chien possède une affinité particulière pour les mitochondries des cellules hépatiques.

Les auteurs ont prouvé que le virus se fixe à la surface de la membrane mitochondriale et entre en concurrence dans les mitochondries avec le système enzymatique.

Comme on le sait, c'est là que se situe le cycle de l'acide citrique, et on peut imaginer un blocage du métabolisme de ce cycle ; ceci pourrait expliquer l'hypocitrémie. La perturbation du cycle de Krebs entraîne une diminution du catabolisme des sucres, des lipides et acides aminés de sorte que la cellule dispose de moins d'énergie sous forme d'ATP. Il existe une pénurie de cocarboxylase, et la réaction entre l'acétyl coenzyme A et l'oxaloacétate pour obtenir le citrate devient presque impossible.

Dans les cirrhoses compensées et les ictères par rétention, la citrémie est normale. Par contre, dans les cirrhoses décompensées, on note une hypercitrémie. Dans le coma hépatique, il existe une hypocitrémie qui est peut être dûe à la nécrose cellulaire et mitochondriale. Teichman, Schuhr et Schuhr (1965) ont observé la citrémie en administrant 50 g de glucose chez des hépatiques et 50 g de fructose dans une autre expérience.

Dans les deux cas, la citrémie augmente dans les cirrhoses et les hépatites virales ; l'hypercitrémie est moins nette avec le fructose.

De telles courbes avaient déjà été obtenues chez des diabétiques.

L'hypercitrémie observée après de telles surcharges chez des insuffisants hépatiques s'explique probablement par une inhibition de la dégradation oxydative de l'acide citrique.

Comme cause de cette inhibition, Benda et Moser ont admis une hypoxie du tissu hépatique dans les cirrhoses dûes à des perturbations sanguines circulatoires.

En ce qui concerne l'hépatite, la cause serait peut être l'oedème inflammatoire et les nécroses capillaires.

En effet, Frunder a pu montrer qu'il existe dans le foie altéré une inhibition de la dégradation oxydative. Celui-ci a pu prouver sur le foie gras expérimental de la souris que le foie altéré possède un quart de glycolyse aérobie accrue mais qu'il ne peut pas brûler suffisamment l'acide pyruvique qui se forme, et de ce fait s'accumule dans les tissus.

Apparemment, la transformation du glucose en triosephosphate est normale chez les hépatiques, et même un peu accrue, mais il existe une perturbation ensuite, de sorte que le produit terminal du premier stade de dégradation, le pyruvate, s'accumule dans le sang (Jorice).

CHEMOLYSE MEDICAMENTEUSE DE LA LITHIASE URIQUE

PAR L'ACIDE CITRIQUE

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

D'après le Docteur ROUFFY

Le traitement médical de la lithiase urique est actuellement efficacement réalisé par une thérapeutique orale simple par diminution de la concentration urinaire de l'acide urique et l'augmentation de sa solubilité dans l'urine. Ainsi, par le complexe acide citrique - citrates à doses forcées, se trouve réalisé le rêve ancien d'une thérapeutique dissolvante des calculs in vivo.
Les premières tentatives semblent remonter à Hippocrate et Galien qui utilisaient un remède populaire, les racines de garance. Plus récemment, on a utilisé l'E.D.T.A. sodique et autres chélateurs du calcium, et même les oestrogènes qui diminuent la calciurie et augmentent la sécrétion des citrates par le rein. Mais les effets primaires de ces drogues en limitent l'utilisation.
En 1897, LEBER préconise le jus de citron comme thérapeutique des calculs d'acide urique. Plus récemment, BIBUS obtient avec le citron, une chémolyse dans 50 % des cas.
En 1955, EISENBERG recommande une solution faite d'acide citrique, de citrate de sodium et de citrate de potassium. Cette solution, peu commode, qui doit être préparée tous les 8 jours, est avantageusement remplacée par une préparation commercialisée en France (FONCITRIL, des Laboratoires LAFON).
Les Professeurs agrégés DURAND, CLOAREC et le Docteur DELOUCHE, ont obtenu avec ce médicament de remarquables succès sur des lithiases uriques, rénales, urétérales et vésicales par une posologie de 12 g d'ions citriques par jour pendant plusieurs mois. Ce traitement est également valable du point de vue prophylactique.
ROUFFY a recherché une interprétation des résultats.
L'activité hypo-uricémiante des citrates est rattachée à un effet uricosurique qui dépend d'un déplacement du pH urinaire dans la zône alcaline. L'alcalinisation urinaire par l'acide citrique et les citrates est dûe aux citrates et aux cations sodium et potassium, en outre l'acide citrique peut être partiellement métabolisée au niveau du rein, sa destruction conduisant à la formation d'acide carbonique en équilibre avec les bicarbonates, d'ailleurs il y a moins d'acide citrique dans la veine que dans l'artère rénale.

L'acide citrique en équilibre avec les citrates avec 3 fonctions acides, dont les P.K. sont respectivement 3, 4, 7 et 5,4 pourrait conduire à la formation d'acide carbonique (dont la première fonction acide a comme P.K. 6,1) transformant un système tampon acide en un tampon beaucoup plus alcalin, ce processus semblant surtout en cause dans les affections urinaires.

Il faut retenir l'activité diurétique des citrates à forte dose, l'uraturie augmentant avec la diurèse. D'autre part, l'étude du pH urinaire du goutteux montre que celui-ci est abaissé. La solubilité des urates est beaucoup plus grande que l'acide urique et la proportion relative des urates et de l'acide urique dans les urines, est fonction de leur pH. Ainsi un pH 5,82 acide urique et urate s'équilibrent pour moitié. Un pH 6,2/5ème des ions uriques sont à l'état d'urate, tandis qu'un pH 7,4, la proportion des urates, est de 99 %, ce qui correspond à la solubilité maximale.

C'est ainsi qu'apparait l'action des citrates par le truchement de l'alcalinisation urinaire, mais celle-ci n'est réalisée que pour une posologie très forte.

La chémolyse parfois obtenue avec des calculs mixtes, c'est à dire ayant une participation calcique, permet d'approcher les rapports de l'acide citrique et du calcium urinaire.

L'ion citrique est un chélateur et un solubilisant du calcium urinaire, d'abord parce qu'il le complexe en formant un sel calcique relativement soluble, ensuite parce qu'il rétablit deux des fonctions acides du phosphate tricalcique en lui prenant 2 ions calcium auquel il substitue 4 atomes d'hydrogène, ce qui conduit à la formation de phosphate acide monocalcique qui est relativement soluble, donc, une réduction de la citrurie peut constituer un facteur de précipitation du calcium au niveau du rein.

D'autre part, on sait qu'en règle, la calciurie augmente avec la citrurie et inversement. Cette corrélation est particulièrement éloquente dans l'hyper-$\frac{1}{2}$ parathyroïdisme.

PAr contre, chez le lithiasique, bien que cette corrélation soit encore retrouvée, la citrurie est très souvent abaissée, quelque soit l'importance de la calciurie. SHORR suppose l'existence d'un mécanisme rénal par lequel le rein normal peut ajuster l'excrétion urinaire de citrate à l'excrétion urinaire de calcium de manière à favoriser les solubilités du calcium et empêcher la formation de calculs.

D'ailleurs, si l'on soumet des animaux rendus hypocituriques par l'acétazolamide (par baisse de la synthèse d'acide citrique dans la cellule tubulaire secondaire à l'acidose cellulaire) et à qui l'on donne un régime riche en calcium, ceux-ci présentent rapidement des concrétions rénales phosphocalciques.

Il faut noter que le bicarbonate de soude ne produit pas de modifications comparables de la calciurie et de la citraturie.

On voit donc à la lumière de ces constatations que les ions citriques jouent là encore un rôle physiologique de grande importance.

L'HYPERCITREMIE PROVOQUEE

Une propriété originale et thérapeutique de l'acide citrique : la liquéfaction des collections purulentes et caséeuses. La reperméabilisation vasculaire par les citrates.

1) HISTORIQUE : du Calciférol à l'acide citrique

L'action liquéfiante du Calciférol a d'abord été suggérée par les travaux de CHARPY (1950).

Avant la découverte des tuberculostatiques, cet auteur a guéri 1000 cas de lupus tuberculeux par la prise d'une ampoule de 15 mg de Calciférol par semaine pendant plusieurs mois.

A la suite des travaux de CHARPY, et toujours avant l'ère des tuberculostatiques, FANIELLE (1951) a traité des localisations tuberculeuses diverses par la prise, per os, d'ampoules de 15 mg de Calciférol. Il a ainsi obtenu des guérisons d'adénites tuberculeuses fistulisées par évacuation de la fistule de caséum ainsi liquéfié. Ces lésions étaient pauci-bacillaires, et elles guérissaient sans antibiotiques spécifiques.

Il avait pensé à une action cortisone-like de la vitamine D 2, mais en réalité jamais les corticoïdes ne produisent une fluidification d'une collection purulente, et de plus le Calciférol n'a pas d'action anti-inflammatoire.

D'autres auteurs ont traité des tuberculeux pulmonaires par des charges de Calciférol, les résultats ont été bons en associant la Streptomycine et le PAS, mais par contre on a observé des aggravations en donnant du Calciférol seul.

En 1959, le soviétique CHMELEV a constaté la liquéfaction du caséum des ganglions médiastinaux du cobaye par le Calciférol et les tuberculostatiques.

De fait, cette thérapeutique a été mise en oeuvre de manière systématique et comparative par BRINCOURT qui a traité les malades par les antituberculeux et le Calciférol, dans plus de 200 cas de tuberculoses pulmonaires dans le service du Professeur BROCARD (Hôpital TENON) et au sanatorium de VILLEPINTE.

Dans un certain nombre de cas, il a constaté la guérison de formes graves, là où l'utilisation de tuberculostatiques seuls ne provoquaient pas d'amélioration rapide et évidente.

En particulier, les foyers caséeux pleins dont l'aspect radiologique ne change guère en général avec le traitement et nécessitent souvent l'exérèse se sont résorbés.

Il en est de même pour les pleurésies purulentes cloisonnées, pour les abcès du poumon et pour d'autres collections suppurées superficielles : panaris, furoncles, etc...

Mais hélas, la vitamine D 2 à des doses fortes (15 mg par prise) et répétées, n'est pas sans inconvénient fâcheux ; il se produit en effet une hypercalcémie chez certains malades, en particulier chez ceux dont l'état général est altéré et qui sont grabataires. L'anorexie, l'amaigrissement, la polyurie parfois survient. On peut cependant faire régresser ces troubles en donnant tous les jours par voie buccale la solution préconisée comme traitement de l'hypercalcémie par GOLDSMITH et INGBAR, avant que la néphrocalcinose n'apparaisse (la solution phosphatée a la formule suivante) :

- $Po_4 H Na_2$: 48 millimoles
- $Po_4 H_2 Na$: 12 millimoles
- Eau distillée : q.s.p. 500 millilitres

Il fallait donc remédier à ces inconvénient, et dans cet esprit, BRINCOURT et nous-mêmes, pensant que cette action thérapeutique du Calciférol se faisait probablement par le truchement de l'hypercitrémie qu'il entraîne, avons voulu remplacer le Calciférol par un autre procédé susceptible de créer la même hypercitrémie qui ne soit pas dangereux.

Il a naturellement d'emblée éliminé le Fluoroacétate qui, s'il provoque bien une hypercitrémie, présente, par ailleurs des propriétés hautement toxiques.

Il prescrivit tout d'abord une simple potion citrique. Il a pensé utiliser également la classique solution d'EISENBERG qui, comme on le sait, comprend : de l'acide citrique, du citrate de sodium et du citrate de potassium.
Mais ces préparations magistrales sont d'utilisation peu aisée, et, en fin de compte, il a choisi la seule forme commercialisée en France qui comprend de l'acide citrique et des citrates à haute dose

Ce produit a la composition suivante :

- Triméthoxybenzène ..... 0,1 g
- Acide citrique ..... 1,3 g
- Citrate monopotassique ..... 2 g
- Citrate monosodique ..... 2 g

(pour 1 sachet), soit 4 g d'ions citriques par sachet. *

Nous allons démontrer plus bas que les résultats alors obtenus ont été non seulement identiques, mais souvent plus nets qu'avec la vitamine D2, et, en tout cas, dépourvus de tout danger en ce qui concerne le parenchyme rénal.

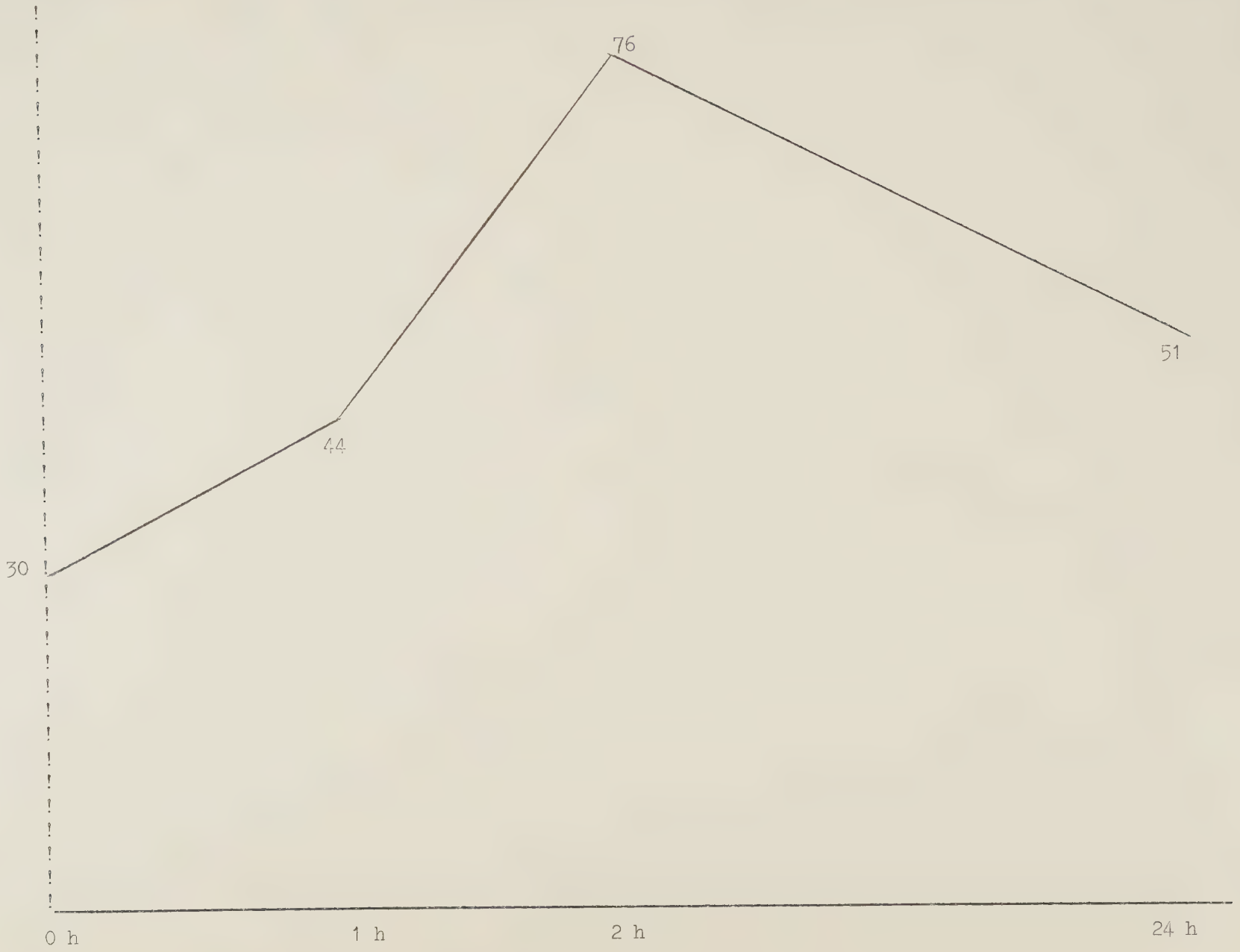
De toutes façons, avec ce produit, les courbes de citrémie provoquée sont comparables.
A noter que cette hypercitrémie est très passagère (cf courbes).

* FONCITRIL 4000 - Laboratoires LAFON.

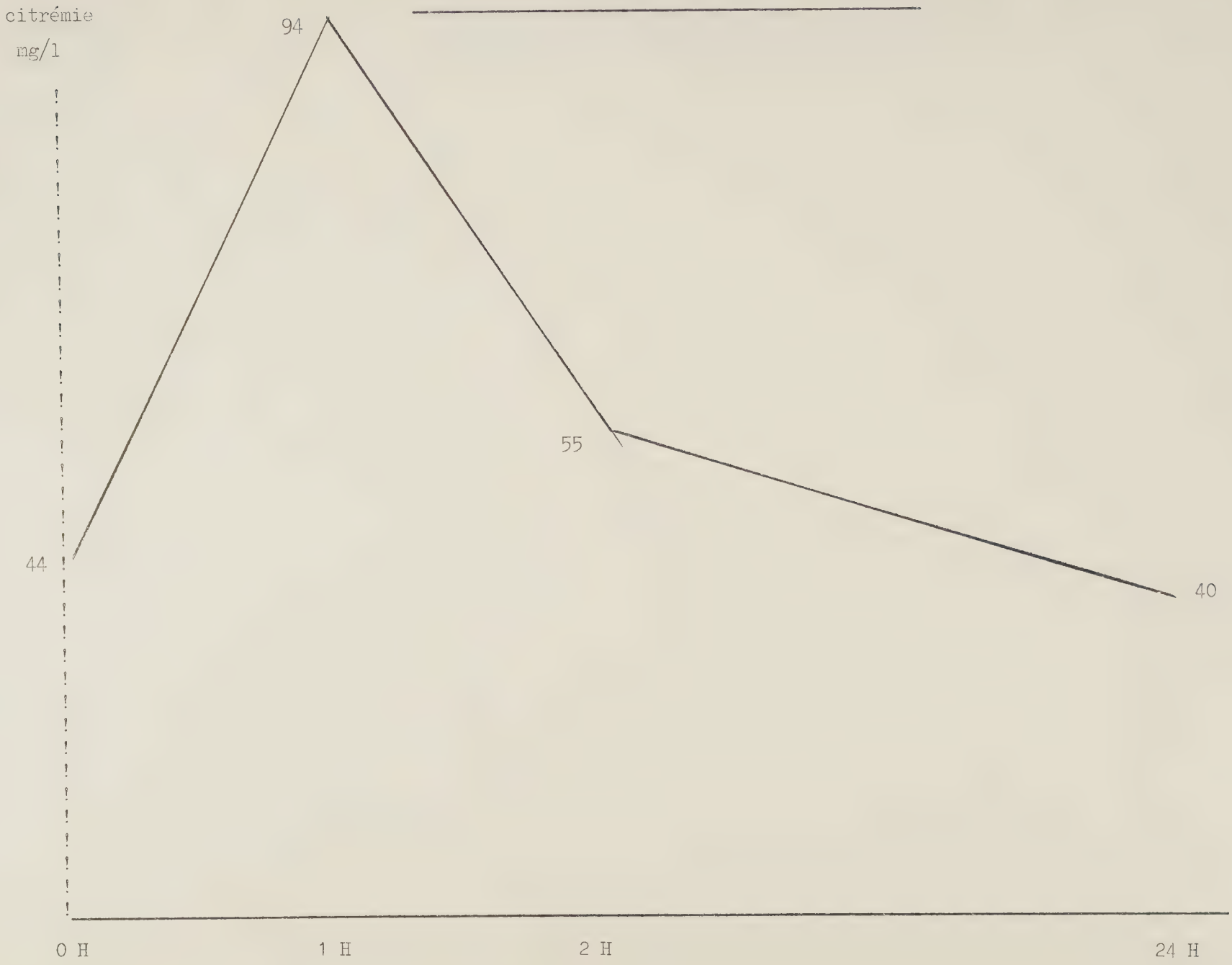
HYPERCITREMIE APRES STEROGYL 15

citrémie mg/l

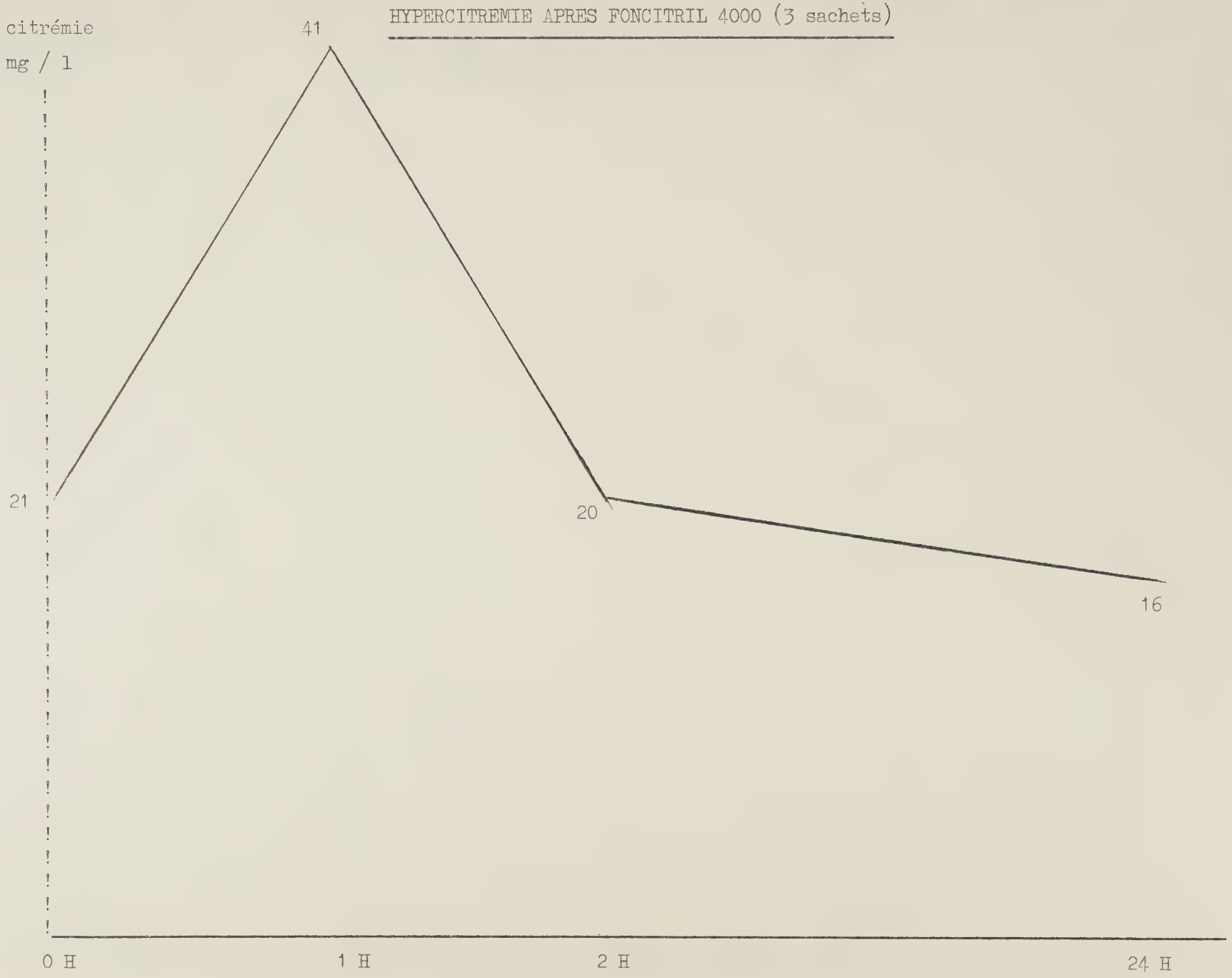
HYPERCITREMIE APRES STEROGYL 15

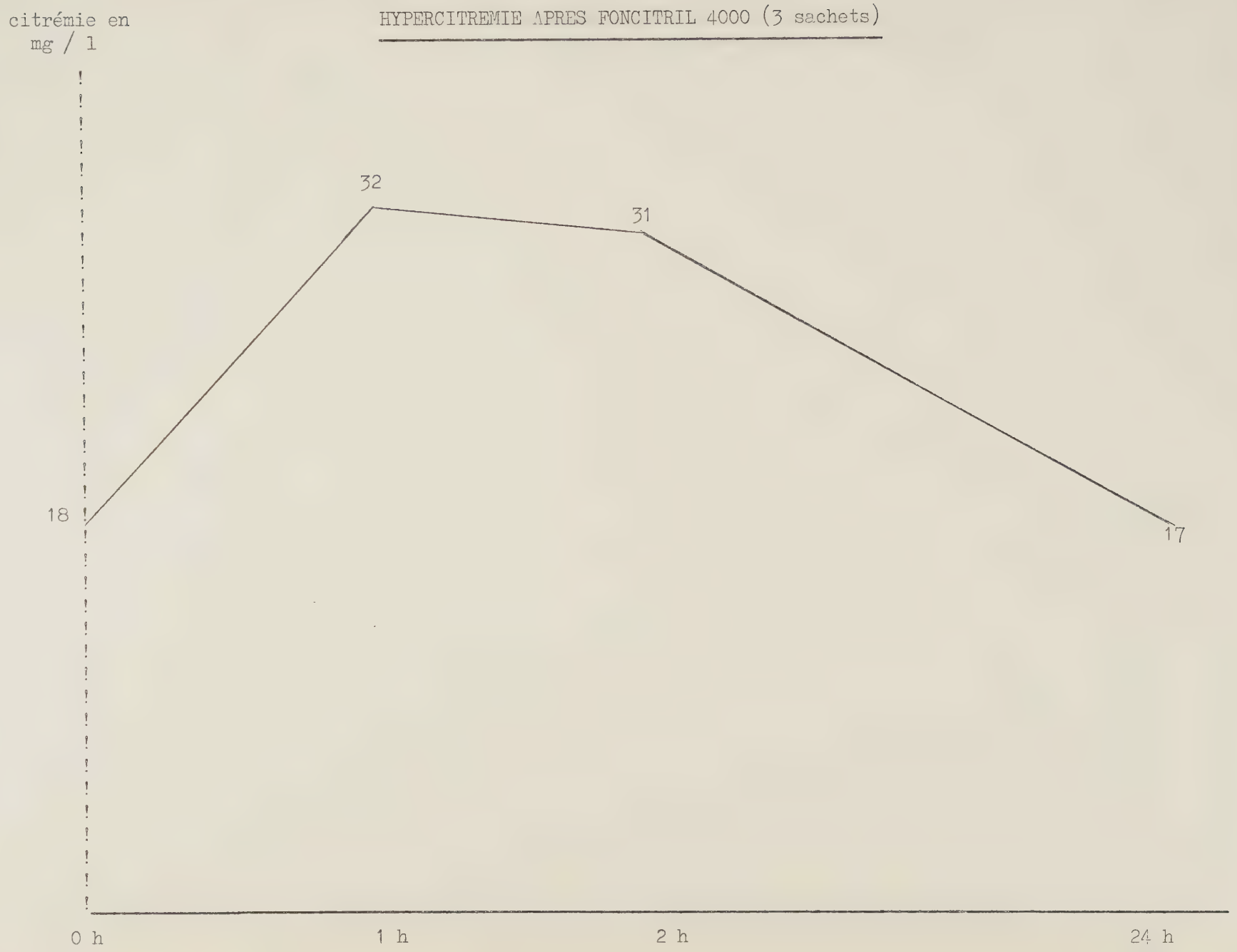


HYPERCITREMIE APRES FONCITRIL 4000 (3 sachets)

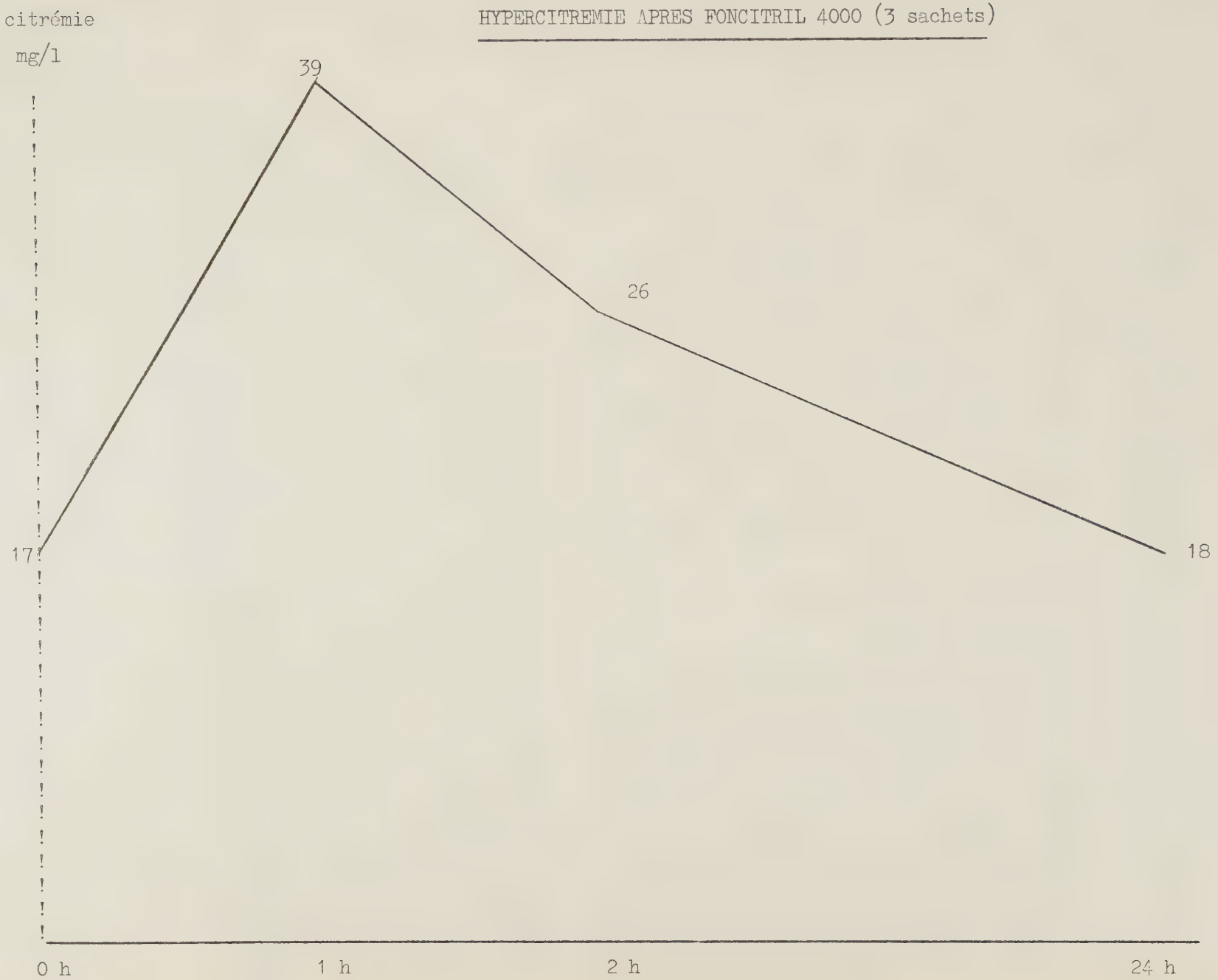


HYPERCITREMIE APRES FONCITRIL 4000 (3 sachets)




citrémie en
mg / l
HYPERCITREMIE APRES FONCITRIL 4000 (3 sachets)
32
31
18
17
0 h
1 h
2 h
24 h

HYPERCITREMIE APRES FONCITRIL 4000 (3 sachets)



2) Mécanisme biochimique de l'action fluidifiante des citrates

Celui-ci reste hypothétique en l'absence de travaux expérimentaux sur l'animal.

Selon BRINCOURT et nous-mêmes, l'hypercitrémie, qu'elle soit provoquée par le Calciférol ou directement par la prise de citrates, agirait de la façon suivante :

Lors de tout processus inflammatoire au stade de collection purulente ou caséeuse, il se produit autour du foyer un arrêt relatif de la circulation par endartérite oblitérante et histologiquement les vaisseaux péri-focaux sont comprimés par les cellules du granulome inflammatoire qui se forme. Pour se former, ce granulome nécessite une diapédèse, en effet, on sait qu'il se forme une margination des leucocytes près de l'endothélium vasculaire. Or, l'union entre les leucocytes et l'endothélium vasculaire se fait par des ions calcium (BANGHAM et PATICA, 1959). On peut penser que la disparition de ces ions calcium complexés par l'acide citrique, interrompent la diapédèse momentanément et ainsi permet d'inhiber la formation du granulome inflammatoire et ipso facto permet une reperméabilisation capillaire. Celle-ci est la meilleure explication de l'arrivée rapide du sérum sanguin dans la collection suppurée. Or LICHTWITZ avait déjà, depuis longtemps, insisté sur le fait que l'acide citrique capte presque tout le calcium ionisé.

En effet, dans les collections purulentes superficielles, tels les panaris, un peu de sang apparait souvent au sein de la collection devenue plus abondante et plus fluide. On connait, de plus, la disparition des engelures par la vitamine D 2 à hautes doses et l'acide citrique donne les mêmes résultats par ailleurs, l'amélioration des malades atteints de syndrôme de Raynaud par ces deux thérapeutiques semble bien s'expliquer par le même processus.

PERRAULT, DRY et PAUPE soulignentque le calcium est capable de modifier la perméabilité capillaire : lorsque la concentration en calcium est minime ou nulle, le cément inter-cellulaire des capillaires subit un gonflement et le capillaire devient beaucoup plus perméable.

Pour résumer, l'hypercitrémie provoquée entraîne une baisse du calcium ionisé sanguin et, de ce fait, une inhibition de la margination des leucocytes puisque ceux-ci sont unis à l'endothélium par des ponts d'ions calcium, il en résulte autour du foyer une reperméabilisation capillaire qui permet l'arrivée au sein de la collection d'un apport de sérum et des antibiotiques qu'il pourrait contenir et,de plus,une fluidification de la dite collection, ce qui permet son évacuation plus aisée, surtout dans les formes superficielle par ponctions, fistulisations, etc...).

Peut être faut-il trouver là l'explication à la constatation des Docteurs ESCARZACA, MARTINEZ, CREVENNA et DAVILA (1965) qui, associant 60 mg d'acide citrique à 125 mg de chlorhydrate de Tétracycline, obtenaient de meilleurs résultats qu'avec la tétracycline seule, et trouvaient un taux hématique d'antibiotique plus constant et souvent supérieur.

Cette propriété originale ouvre à la thérapeutique un champ d'action extrèmement étendu ainsi qu'en témoignent les observations qui vont suivre,et qui intéressent presque tous les organes.

Cependant, comme le montrent les courbes d'hypercitrémie provoquée, l'action est fugace et limitée dans le temps ce qui est un immense avantage, mais il convient toutefois d'ajuster la posologie.

Dans la plupart des cas, il a été donné 3 sachets à la fois de FONCITRIL, soit 12 g d'ions citriques à répéter 3 à 5 fois dans la semaine.

La tolérance est excellente, sauf dans un petit nombre de cas où l'on a pû noter de discrets phénomènes diarrhéïques et dans quelques cas une sensation "d'acidité gastrique".

CLINIQUE - HYPERCITREMIE PROVOQUE PAR CALCIFEROL

Docteur J. BRINCOURT

-) Malade de 50 ans qui entre à Villepinte le 22 décembre 1966 pour une tuméfaction ferme et indolente de la paroi thoracique, à peu près médiane, devant le tiers inférieur du sternum. Cette tuméfaction est apparue quelques semaines après un léger traumatisme dans cette région. La malade a déjà un long passé tuberculeux pleuro-pulmonaire. Elle a eu 10 ans auparavant une pleurésie tuberculeuse qui s'est lentement résorbée et qui a laissé des calcifications pleurales droites. On ramène difficilement par ponction de la tuméfaction pré-sternale quelques gouttes de pus contenant des B.K. à l'examen direct. Plus tard, on apprendra que ces B.K. sont sensibles à tous les tuberculostatiques. Le cliché du thorax ne montre aucune modification par rapport aux clichés des années précédentes et les clichés du rachis et de la paroi thoracique ne révèlent aucune anomalie. La malade reçoit en plus du Rimifon, du P.A.S. et de la Streptomycine, une ampoule de calciférol de 15 mg. Deux heures après la prise de l'ampoule la tuméfaction est nettement ramollie et l'on retire facilement 20 centicubes d'un liquide purulent, mais fluide. On injecte localement du Rimifon et de l'hydrocortisone. Il suffit de la prise dix jours plus tard d'une nouvelle ampoule de Calciférol pour évacuer définitivement cet abcès froid. Quelques semaines plus tard, on ne retrouve plus trace de l'oedème autour de l'abcès, ni de l'abcès lui-même.
La malade quitte le sanatorium 3 mois plus tard avec un traitement de Streptomycine et de Rimifon, remplacé ensuite par du Rimifon seul pendant 15 mois.
Elle n'a plus présenté depuis aucune altération de sa santé.

Docteur J. BRINCOURT

-) Un malade de 59 ans ressent brutalement le 21 décembre 1966 une douleur thoracique gauche, tandis que la température monte à 40. Un traitement est fait en ville par 4 millions de pénicilline chaque jour et du célestène per os. Un cliché fait au lit montre une opacité de la presque totalité de l'hémithorax gauche, respectant une bande paramédiastinale.
A son entrée dans le service, le 14janvier 1967, le cliché retrouve l'opacité hémithoracique gauche qui s'est un peu tassée contre la paroi. Bronchoscopie normale, bacilloscopies négatives. Des signes cliniques pleuraux commandent une ponction. On retire difficilement dans la région axillaire quelques cc. de pus verdâtre et un peu plus haut quelques cc. de liquide de couleur chocolat. Ces liquides sont stériles. On arrête progressivement les corticoïdes. Perfusions quotidiennes de 10 millions de pénicilline et de 2 g de solnicol. Un mois plus tard, la situation est stationnaire. A partir du 28 février, on ajoute au traitement tous les 10 jours une ampoule de calciférol 15 mg per os. Dès le 2 mars les ponctions pleurales deviennent plus faciles. Le liquide, devenu fluide est retiré en plus grande abondance. On peut, après évacuation, introduire de la pénicilline dans la plèvre.
Le cliché du 3 mars montre la diminution de l'opacité au sein de laquelle apparaissent 2 poches. A partir de 20 mars, les ponctions pleurales restent blanches. Sur le cliché du 24 avril, il n'y a plus qu'une bande opaque juxta-corticale. La thérapeutique antibiotique et Calciférol per os est continuée jusqu'au 2 juillet.
Le malade, revu à la consultation le 21 novembre n'a plus qu'une mince bande opaque pleurale. Le 30 janvier 1968, les séquelles pleurales sont minimes.

Docteur J. BRINCOURT

-) Un Noir Africain de 20 ans entre en chirurgie à Tenon le 5 mars 1967 pour un pneumothorax spontané droit, révélateur d'une tuberculose bilatérale très sévère. La détresse respiratoire est telle qu'un drain est posé dans la cavité pleurale droite immédiatement. Malgré les tuberculostatiques donnés et malgré la sensibilité des B.K. à ces tuberculostatiques, la situation s'aggrave. Le poumon droit se tasse peu à peu contre le médiastin. Le drain est retiré et le malade, 2 mois après son entrée en chirurgie, passe dans le service du Pr Brocard. Du liquide purulent (contenant des B.K. et des staphylocoques pathogènes), est apparu à la partie inférieure de la cavité pleurale. Aux tuberculostatiques, on ajoute pénicilline et solnicol. On donne une ampoule de calciférol 15 mg per os tous les 10 jours, et dans la cavité pleurale on introduit pénicilline et rimifon. Dès le lendemain de la première ampoule le liquide se fluidifie. Il est plus facilement évacué. 3 semaines plus tard, le poumon droit commence sa réexpansion. Une semaine plus tard, le processus de réexpansion se précise. Un mois plus tard, le poumon s'éclaircit et le liquide pleural est presque tari. Le même traitement est alors continué en sanatorium. En octobre, la prise d'ampoules de calciférol est arrêtée. Un an plus tard, le malade guéri, peut recommencer à travailler.

Le cliché de décembre 68 montre des séquelles pleurales assez discrètes dans la région apicale droite. L'image ne bouge plus et l'ancien malade reste en bon état. Ajoutons qu'avant l'adjonction du calciférol, le programme thérapeutique était le suivant dès que les lésions du poumon gauche se seront améliorées, on fera une pleuro-pneumonectomie droite suivie d'une hémithoracectomie. Cette mutilation chirurgicale était en effet le seul moyen de guérir le malade, si le poumon restait tassé contre le médiastin, car la cavité pleurale serait alors demeurée le siège d'une pleurésie purulente intarissable.

-) Noir africain de 20 ans qui entre en chirurgie à Tenon pour un pneumothorax spontané droit, premier symptôme révélateur d'une tuberculose pulmonaire bilatérale, très sévère. Drainage pleural, aspiration. Mais du liquide purulent, bacillifère, apparait dans la cavité pleurale et le poumon se tasse peu à peu contre le médiastin. Deux mois plus tard, le drain est retiré ; le malade passe dans le service du Pr Baucard. Le liquide bacillifère a subi une contamination staphylococcique. Aux tuberculostatiques, on ajoute pénicilline et chloramphénicol. On donne une ampoule de Calciférol de 15 mg tous les 10 jours, et dans la cavité pleurale, on introduit isoniazide et pénicilline. Dès le lendemann de la première ampoule de calciférol, le liquide se fluidifie. On le retire plus facilement. Un mois plus tard, le poumon commence à reprendre une certaine expansion. Deux mois plus tard, le liquide est presque tari. 11 mois après le début de cette dramatique tuberculose, on peut considérer que le malade est guéri. Il n'y a plus trace de lésions pulmonaires et les séquelles pleurales sont minimes. Ajoutons qu'avant l'adjonction du calciférol, le programme thérapeutique était le suivant : dès que les lésions du poumon gauche seront un peu améliorées, on fera une pleuro-pneumonectomie droite suivie d'une hémithoracectomie. Cette considérable mutilation chirurgicale était en effet le seul moyen de guérir le malade, si le poumon restait tassé contre le médiastin, car la cavité pleurale serait alors demeurée le siège d'une pleurésie purulente intarissable.

Le calciférol, donné aux doses que nous indiquons, n'est pas seulement un liquéfiant du caséum. Il peut liquéfier n'inporte quel pus conglomeré, quel que soit le germe en cause. Si on l'associe à des antibiotiques convenables, son action est bénéfique, car on peut évacuer avec facilité le pus devenu fluide. Il en est ainsi dans les pleurésies purulentes non tuberculeuses. Un malade était entré à l'hôpital Tenon avec une pleurésie abondante, mais à cloisonnements multiples. On ne pouvait retirer, difficilement par ponction, qu'un peu de pus verdâtre très épais. Une autre poche située plus haut contenait un peu de pus couleur chocolat. Sous l'influence du calciférol per os, les deux poches communiquèrent. Le pus, très rapidement devenu fluide, fut évacué par ponctions successives. L'évacuation de ce qu'on aurait pu croire une pachypleurite organisée fut totale et presque sans séquelles.

Il était tentant de traiter ainsi les abcès du poumon. On sait que, grâce aux antibiotiques, leur guérison est la règle. Mais elle est souvent lente, particulièrement celle des abcès à pneumo-bacille de Friedlanger qui, en raison de son action nécrosante, laisse en général d'importances séquelles auxquelles sont liées les hémotysies survenant dans les suites de la maladie. Lorsqu'on ajoute aux antibiotiques convenables, administrés par voie parentérale, le calciférol per os, on est surpris, dès le lendemain de la prise de l'ampoule, par la lodification des images radiologiques et, d'autre part, par l'abondance de l'expectoration qui se produit ensuite.

-) Femme de 50 ans, infirmière au sanatorium de Villepinte. Depuis le début de novembre 1967, fatigue, toux avec expectoration purulente et fétide. Le cliché du 21 novembre montre une importante cavité dans une opacité étendue du lobe supérieur droit. Les crachats ne contiennent pas de bacilles de Koch, mais une flore polymorphe composée de coccis Gram + et surtout une prédominance de bâtonnets Gram -, dont certains encapsulés. Après isolement sur milieux sélectifs on isole un bâtonnet ayant les caractères morphologiques du Klebsillia pneumoniae et les réactions chimiques spécifiques de son équipement enzymatique. Il est résistant à la pénicilline, sensible à la streptomycine et au chloramphénicol. Traitement par ces deux antibiotiques, auquel on adjoint, malgré le résultat de l'anbibiogramme, 10 millions de pénicilline par jour. Le 26 novembre, on donne une ampoule de calciférol de 15 mg. Le lendemain, la cavité s'est remplie aux deux tiers. La malade est mise en déclive sur le côté gauche. Une vomique de liquide purulent, mais très fluide, se produit, et 14 jours plus tard, la cavité s'est asséchée et s'est détergée. En même temps, la température est tombée, l'état général est meilleur. On continue les antibiotiques 6 semaines et on redonne tous les 10 jours une ampoule de calciférol. Le 8janvier 1968, les bords de la cavité se sont encore amincis. Deux mois plus tard, la cavité à contours très fins a pris l'aspect d'une grosse bulle à liseré fin.
Cette malade peut être considérée comme guérie. On sait en effet que l'aspect bulleux d'un cavité d'abcès pulmonaire traduit l'arrêt de tout processus lésionnel actif. L'expectoration s'est tarie un mois après le début de la maladie et très vite le Klebsellia n'y a plus été retrouvé. Cette guérison est exceptionnelle par sa rapidité et l'absence de séquelles bronchiques. On a surtout été frappé par l'abondance du liquide intracavitaire, dès la première ampoule de calciférol. Sa consistance fluide a certainement favorisé sa rapide évacuation par la bronche de drainage. Enfin la détersion considérable de la paroi cavitaire en un mois est à mettre aussi sur le compte du calciférol, qui a permis une action plus rapide et plus complète des antibiotiques.

-)

Malade de 36 ans, entré dans le service le 2.2.1960.
Grave atteinte de l'état général. Tuberculose pulmonaire bilatérale avec pneumothorax spontané gauche qui, en quelques semaines, refoule le poumon dans ses trois quarts inférieurs contre le médiastin.
Un mois après, un épanchement purulent récidivant, richement bacillifère, occupe la moitié de l'hémithorax gauche. Les bacilles trouvés dans la plèvre et l'expectoration, sont sensibles aux tuberculostatiques habituels auxquels le malade a été mis d'emblée. La température demeure oscillante et les ponctions (suivies d'injections in situ de Rimifon) sont difficiles, le liquide devenant plus épais.
A partir du 2 avril, le calciférol (15 mg) est donné per os tous les 10 jours pendant 3 mois, soit 10 ampoules. La température se normalise.
Le liquide pleural se fluidifie, s'éclaircit.
Le 20 avril, la cavité pleurale se réduit.
Le 10 mai, le liquide a disparu.
On continue d'injecter du Rimifon dans la cavité pleurale jusqu'en septembre, où elle disparait.
En janvier 1961, il ne reste que des séquelles pleurales minimes.

HYPERCITREMIE PROVOQUEE PAR FONCITRIL 4000

-)

Malade de 63 ans, insuffisant respiratoire par bronchopathie chronique.
Hospitalisé le 2.11.1968 à Tenon en médecine générale pour une pleur sie gauche lymphocytaire. Le 14 décembre, la culture du liquide sur milieu de Loeweinstein étant positive, le malade reçoit du Rimifon, Streptomycine et Trécator. Transféré dans un sanatorium début janvier 1969, il y restera 9 mois. Le liquide ne se résorbe pas et devient purulent. Les tuberculostatiques sont alors changés. Le malade reçoit Rimifon, Rifampicine et Ethambutol, tandis qu'on lui fait de nombreux lavages de plèvre, suivis d'injections in situ de Rimifon et de Rifocine. Quand le malade entre dans le service le 21.7.1969, la poche purulente de la base gauche est toujours là. L'insuffisance respiratoire ne permet pas de décortication. Le malade n'est laissé qu'à 2 tuberculostatiques (Rimifon et Ethambutol), mais dès son arrivée et jusqu'à la fin de son séjour dans le service, le 23.9.1969 il prend 2 fois par semaine 3 sachets deFONCITRIL à jeun le matin. Le 1.8., la poche pleurale est moins pleine, car le liquide pleural, plus fluide, a pu être évacué facilement. Le 28.8., la poche est plus réduite et ses bords sont moins épais. Le 23.9. la poche n'est plus ponctionnable. Le malade continue à prendre chez lui du Rimifon et 3 sachets de FONCITRIL à jeun, une fois par semaine.
Le 9.2.1970, l'image thoracique est pratiquement normale.

Docteur J. BRINCOURT

-) Le 15 février 1969, un malade de 43 ans présente un état fébrile à 40 et ressent une vive douleur à la base droite. Un cliché thoracique, fait le 24 février montre une opacité pleurale de la base droite et une opacité pulmonaire du sommet droit. Le malade est hospitalisé dans le service le 25 février. A son entrée la fièvre oscille entre 38 et 39. La ponction pleurale retire un liquide trouble, contenant du staphylocoque pathogène. Les tomographies montrent dans le foyer pulmonaire du sommet droit deux cavités. Bacilloscopies négatives et qui le resteront à la culture du milieu de Loeweinstein. On porte le diagnostic de staphylococcie pleuro-pulmonaire. Après antibiogramme du staphylocoque pathogène, traitement par de fortes doses de pénicilline et de transcycline. Le cliché du 25 mars montre que l'opacité pulmonaire diminue, tandis que l'opacité pleurale persiste, malgré des injections de pénicilline in situ. A partir du 30 mars, on ajoute au traitement 3 sachets de FONCITRIL per os, 2 fois par semaine. Le liquide s'était beaccoup épaissi et devenait difficile à retirer. Le 1er avril, l'évacuation qui a subi la première prise de FONCITRIL étant plus abondante, un niveau liquide apparait. Le 8 mai les ponctions pleurales restent blanches et le liquide a beaucoup diminué. Le malade sort alors de l'hôpital. Il prendra pendant 2 mois de la terramycine associée aux mêmes doses de FONCITRIL que précédemment.

Le 30 septembre, l'image thoracique est normale.

Docteur J. BRINCOURT

-) Nord-Africain de 34 ans, adressé par un service de médecine générale de l'hôpital Saint Louis pour plusieurs fistules de la région axillaire gauche et volumineuse tuméfaction de la paroi thoracique gauche dans le dos. A son entrée dans le service, le 13 juin 1969, les clichés de face et de profil gauche montrent une image de pleurésie gauche et une importante opacité des parties molles du dos. La ponction de la tuméfaction dorsale ramène difficilement quelques cc. de pus épais, non bacillifère.
Depuis un mois, en effet, le malade avait reçu un traitement général de Rimifon, de Rifampicine et de Streptomycine et localement des injections in situ de Rifocine. Le 16 juin, on fait avaler au malade 3 sachets de FONCTIRIL et 2 heures après on évacue très aisément de la tuméfaction sous-cutanée une grande quantité de liquide purulent, devenu fluide. Après évacuation de la poche, on laisse en place Rimifon et Hydrocortisone. Il suffit d'une nouvelle prise de 3 sachets de FONCITRIL quelques jours plus tard pour vider complètement la poche. On peut alors ponctionner la cavité pleurale. Le liquide est trouble à polynucléaires, sans germes.
Le cliché du 18 juillet montre la diminution rapide de l'épanchement pleural sous l'influence maintenant des seuls tuberculostatiques per os.
Le malade continue seulement, à partir de sa sortie le 2 septembre, Rimifon et P.A.S. Buccal. Deux clichés face et profil du 3 février montrent une image thoracique normale et la disparition de toute opacité anormale des parties molles du dos.

Docteur J. BRINCOURT
Service du Professeur H. BROCARD

-) Madame C... Radia, 18 ans

En janvier 1969, hémoptysie. Entre à l'hôpital de Montfermeil où elle reste 3 mois ; elle reçoit un traitement par Rimifon, P.A.S. et Streptomycine.
Puis, séjour à Varrenes-Jarcy où elle entre le 28 avril 1969.
L'antibiogramme montre une résistance à Streptomycine et P.A.S.
Mise à Rimifon Ethambutol et Rifampicine.
Les tomos montrent une régression de la caverne du sommet droit entre avril et juin, mais de septembre 1969 à décembre, les images restent inchangées.
Elle est alors vue en contrôle par le Docteur Raguet, qui l'adresse dans le service.
A L'entrée : bon état général, 47 kg, apyrétique, cuti positive + B.K.O. au direct.
Radio + tomos : petite caverne de l'apex droit, avec quelques petits nodules de voisinage.
Broncho normale.
On continue le traitement : Rifadine et Ethambutol, Rimifon et on ajoute le FONCITRIL (3 fois par semaine, le 28 janvier 1970).
Tomos du 6 février 1970 : la cavité a nettement diminué et n'est plus visible que sur une coupe à 9.
Les tomos du 2 mars 1970 montrent la disparition totale de la cavité dont il ne reste qu'une image linéaire cicatricielle.
La malade sort avec le même traitement.

Au total : caverne de l'apex droit, qu'un traitement classique n'avait pas réussi à vider, mais que le FONCITRIL a fait disparaitre en 6 semaines.

Docteur J. BRINCOURT

-) Madame P..., née en 1949

Tuberculose nodulaire étendue bilatérale

Découverte d'une image pulmonaire anormale avec toux, en médecine du travail.

Entre au sanatorium de Villepinte le 19 décembre 1968.

La graphie montre un semi de nodules floux sur la presque totalité des deux champs.

Bacilloscopie positive

Traitement commencé le 24 décembre 1968

I.N.H.	450 mg/jour
Streptomycine	1 g/jour
P.A.S. en I.V.	15 g/jour

En 2 mois et demi, pas d'amélioration radiologique

En février 1969, on ajoute du FONCITRIL à raison de 3 sachets à jeun 2 fois par semaine.

La graphie d'avril 69 montre une diminution très nette des images nodulaires.

En juillet 1969, on note quelques discrètes opacités dans la moitié supérieure des deux champs.

Donc amélioration considérable en 2 mois après prise de FONCITRIL

Tuberculose dont on peut douter qu'elle aurait guéri.

Docteur J. BRINCOURT

-) Monsieur B..., 55 ans

Bullisation, puis disparition d'une cavité tuberculeuse pulmonaire résiduelle

En septembre 1966, tuberculose bilatérale étendue des poumons.
Hospitalisation 2 mois à Tenon et 11 mois au sanatorium d'Ollencourt, puis à la post cure de Groslay.
Le traitement triple classique a négativé rapidement l'expectoration.
MAis 2 ans après le début de la maladie, il persiste au sommet gauche une cavité à bords épais avec niveau liquide et quelques opacités irrégulières au sommet droit.
A partir de septembre 1968, 3 sachets de FONCITRIL sont donnés tous les 2 jours pendant 5 mois. Quatre mois après ce traitement, la cavité a diminué considérablement, elle s'est amincie, il n'y a plus de niveau liquide.
Deux mois plus tard, disparition totale de la cavité.
Il est à remarquer qu'elle n'avait pas changé malgré 2 ans de tuberculostatiques. Seule l'adjonction de FONCITRIL l'a fait disparaitre.

Docteur J. BRINCOURT

-) Monsieur P..., né en 1935

Abcès du poumon

Début en mars 1969 par un épisode fébrile à 40°, des douleurs thoraciques, une toux ramenant une expectoration abondante, purulente et fétide.
Une antibiothérapie est prescrite en ville.
Entre le 14 avril 1969 dans le service du Professeur BROCARD à Tenon.
Bacilloscopie négative, cuti négative.
Radio : opacité du sommet droit sans clarté
Examen des crachats : présence d'entérocoques
On prescrit : Céporine et Solnicol, puis du T.A.O.
Les tomographies du 7 mai 1969 montrent une cavité apicale droite à paroi épaisse bien vue à 9 cm.
Le 10 mai 1969, on ajoute du FONCITRIL, 3 sachets le matin à jeun, 2 fois par semaine.
La tomographie à 9 cm du 20 mai ne montre plus qu'une bulle apicale à paroi très mince.
Le malade sort le 23 mai 1969.

Docteur ALMOSNI

-) Après avoir pris connaissance des articles du Docteur BRINCOURT, il a soumis plusieurs de ses patients qui présentaient des pleurésies purulentes enkystées à une thérapeutique adjoignant l'antibiothérapie à l'hypercitrémie provoquée.

Dans tous les cas, il a constaté une possibilité de ponction extrèmement rapide

Docteur AUBRION - CAEN
C.H.U.

-) Monsieur DUR...

46 ans. Admis dans le service pour pneumopathie aiguë. Petit syndrome de condensation à la base droite. Température à 40°.
Radio pulmonaire : image de pleurésie interlobaire (lobe moyen-lobe inférieur) ponction blanche. Antibiothérapie (Lincocine) - examen général : R.A.S.
Evolution clinique très favorable en 3 jours, mais persistance des images radiologiques Bilan général : rien de particulier.
Au 15ème jour, devant la persistance de l'image qui ressemble à une pleurésie enkystée, on met le malade au FONCITRIL 4000 (3 par jour) :

disparition de l'image en une semaine

-)Monsieur BRU...

52 ans. Ethylique. Entré pour pneumopathie évoluant depuis une huitaine de jours qui s'avère être un abcès du poumon (sommet droit). Vomique la veille de l'admission. Mauvais état général. Température à 39°.

- recherche de tuberculose : R.A.S.
- bronchoscopie : R.A.S.
- crachats : flore polymorphe sans spécificité
- exploration hépatique : léger déficit biologique.

Antibiothérapie massive (SOLNICOL - LINCOCINE) - Amélioration nette sur les plans clinique et radiologique. Mais persistance de l'image à type de cape fibreuse.
Discussion d'intervention. Mis au FONCITRIL 4000 : amélioration rapide de l'image pulmonaire qui disparait en 10 jours.

Parallèlement, il était constaté chez tous les patients une expectoration plus aisée donc un nettoyage plus rapide de l'encombrement bronchique. Aussi, le Professeur CLOAREC a pensé utiliser l'hypercitrémie provoquée dans de nombreux cas de bronchites chroniques à répétition. Un travail dans cette voie, est actuellement en cours et s'avère d'ores et déjà effectivement positif. Sous cette influence, en effet, d'une part l'expectoration est immédiatement plus abondante et plus fluide, d'autre part l'action des antibiotiques est très rapidement spectaculaire.

Partant de ces constatations, il était logique de penser que l'hypercitrémie provoquée pourrait être utilisée dans toute autre collection suppurée.

En fait la clinique devrait nous apporter la confirmation de cette hypothèse :

Docteur J. BRINCOURT

-) Monsieur C..., né en 1935

Tuberculose pulmonaire et jugale

Entre le 6 février 1969 dans le service du Professeur BROCARD à Tenon pour asthénie, amaigrissement et fébricule.
La graphie montre une tuberculose pulmonaire avec bacilloscopie positive.

Traitement : Streptomycine 1 g/jour
I.N.H. 450 mg
Trevintix 2 c/jour

A l'examen, on note un abcès froid de la région maxillaire inférieure gauche fistulisé dans la cavité buccale. La ponction veineuse ramène du pus sans germe.
Malgré le traitement, la tuméfaction ne régresse pas.
Le 24 mars 1969, on commence le FONCITRIL, 3 sachets à jeun, 2 fois par semaine.
On assiste alors, 3 heures après la prise de FONCITRIL, à un écoulement assez abondant par la fistule et ceci se répète à chaque prise.
La tuméfaction diminue bientôt, tandis que la fistule tend à se cicatriser.
Cependant après chaque prise un suintement purulent, très fluide, se forme au niveau de la fistule.

En un mois et demi, la masse jugale a disparu complètement tandis que les radios pulmonaires s'améliorent.

Docteur J. BRINCOURT

-) Madame T..., née en 1932

Bartholinite chronique

Bartholinite aiguë en 1964 sans doute blennorragique. Une incision est pratiquée. La malade, anxieuse quant à la nature de la tuméfactionn demande une biopsie qui montre une inflammation banale.
Depuis lors, on note une tuméfaction indurée de la taille d'une noisette au niveau du tiers postérieur de la grande lèvre, un peu douloureuse à la pression.
Depuis juillet 1969, la malade est en sanatorium pour tuberculose pulmonaire traitée entre autres antibiotiques par la Streptomycine.
Fin aout 1969, la malade se plaint un matin d'une augmentation de volume de la petite masse vulvaire avec douleurs pulsatiles intenses.
L'examen montre l'inflammation de la glande de Bartholin qui est du volume d'une cerise.
On prescrit une cycline et 3 sachets de FONCITRIL.
Dans la soirée, on voit apparaitre une abcédation de la région, du volume d'un oeuf avec fistulisation d'où s'écoule un liquide purulent très fluide.
La malade est hospitalisée en gynécologie où l'on met en place un cataplasme antiphlotistique.
En 2 jours, la phase aiguë régresse.
8 jours après, nouvelle poussée aiguë et on pose un cataplasme.
Puis on exprime la glande.
On traite alors la patiente par 3 sachets de FONCITRIL, 2 fois par semaine sans antibiotique. Du pus s'écoule alors par la fistule et un mois plus tard il n'y a plus trace de tuméfaction.
Depuis, la Bartholinite semble guérie.

Docteur J. BRINCOURT

-) Monsieur D..., 30 ans

Adénite cervicale tuberculeuse

Hospitalisé à Tenon le 25 juin 1969 jusqu'au 25 juillet 1969 pour très importante adénopathie sous-maxillaire droite.

A l'entrée dans le service, le ganglion à la taille d'une mandarine, la peau est rouge en regard, la masse est ferme, tendue, un peu douloureuse.

Cliché thoracique normal. Cuti phlycténulaire. Une ponction du ganglion ramène difficilement 1 cc. de pus grumeleux dans lequel on trouve des B.K. à l'examen direct. On injecte in situ du Rimifon. Traitement général par Rimifon, Streptomycine et P.A.S. entrepris. On ajoute 3 sachets de FONCITRIL tous les 2 jours.

Dès la première prise de médicament, le ganglion se ramolit et l'on retire facilement 100 cc. de pus fluide. Une deuxième ponction est nécessaire ensuite pour vider le reste du pus.

En fin d'hospitalisation, le ganglion est à peine perceptible à la palpation. Le traitement tuberculostatique est continué 18 mois. On y adjoint en fin d'hospitalisation le Cortancyl pendant 3 mois.

Le résultat est resté excellent.

Il importe de savoir que la plupart des ganglions caséeux guérissant beaucoup plus lentement, même quand on associe le Cortancyl aux tuberculostatiques.

Très souvent l'exérèse chirurgicale est nécessaire.

Le ramolissement presque immédiat du ganglion permet d'y injecter du Rimifon.

Docteur J. BRINCOURT

-) Madame B..., 63 ans

ULcère chronique de jambe après poliomyélite

Poliomyélite à l'âge de 20 ans. Grosse séquelle sous forme d'atrophie de la jambe droite, la peau est amincie, le pied violacé, une ulcération est apparue il y a 10 ans à la face antéro-interne de la jambe. Elle ne se modifie plus. A l'occasion d'une pneumopathie aiguë en mars 1970, elle reçoit 2 g de Céporine par jour pendant 8 jours. On profite de cette antibiothérapie pour donner du FONCITRIL et tenter de revasculariser les bords de l'ulcère. En quelques jours, ces bords qui étaient atones se mettent à bourgeonner. L'ulcération se rétrécit. On continue pendant 3 mois de FONCITRIL (3 sachets à la fois, 3 fois par semaine). Après 3 mois l'ulcération a presque disparu.

-) Madame de M..., 75 ans

Ulcère chronique de jambe après ostéomyélite

Ostéomyélite du tibia gauche à l'âge de 15 ans.
La jambe est atrophiée. Un ulcère chronique de la face antéro-interne de la jambe est apparu il y a 5 ans. Aucune tendance à la guérison, malgré de nombreux traitements. Pendant 3 mois, on donne le matin 3 sachets par jour de FONCITRIL, 3 fois par semaine avec un sulfamide retard.
Guérison totale de l'ulcère au bout de 3 mois.

Docteur L. DELOUCHE

-) Monsieur D..., 66 ans

Le 27 juin 1969, douleurs périnéorectales intenses + dyspnée + température élevée 38°5 à 39° et frissons.
Toucher rectal douloureux. Prostate quasi normale, sauf un petit point dur à droite.
Uréthrographie : petit abcès avec fusée à droite.
Traitement : petits lavements à garder et Péni-Streptomycine (100 000 - 1 g) pendant 6 jours. Pénétracyne (2x3) pendant 5 jours.
Le 3 juillet, amélioration.
Le 17 octobre, récidive même tableau.
Même traitement plus hypercitrémie provoquée chaque matin (3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un grand bol d'eau): amélioration ++++
Uréthrographie : image très améliorée.
Le 7 novembre va toujours bien. Le 16 janvier 1970, va bien.

-) Monsieur J..., 22 ans

Orchiépididymite droite, après orchiépididymite gauche apparue il y a 6 semaines et à peine guérie (orchiépididymite à bascule). Germes banaux.
Avait été traité, à gauche, par Trisulfazine et Tétracycline + Décadron; est traité à droite par Trisulfazine-Tétracycline et FONCITRIL 4000 (3 sachets dans un grand bol d'eau le matin, 1 jour sur 2).

Guérison en 17 jours sans séquelles locales à droite.
Persistance d'un noyau à gauche.

Docteur L. DELOUCHE

-) Monsieur S..., 26 ans

Vient consulter le 6 janvier 1971 pour orchiépididymite droite apparue pendant la nuit après un épisode de cystite durant depuis 5 jours.
A l'examen,le contenu scrotal droit est de volume double de la normale. Il est sensible, la peau est rouge, oedématiée. Epididymite indiscutable.
Pas d'antécédent génital.
Urines troubles (Coli + entérocoques +). Un examen cytobactériologique avait été spontanément demandé par le client dès le début de la cystite.
Mis d'emblée sous la thérapeutique suivante :

- Kamycine 1 g, une piqûre 3 jours consécutifs
- Trisulfazine Tétracycline, 2 dragées 3 fois par jour
- FONCITRIL 4000, 3 sachets dans un bol d'eau le matin à jeun + port d'un suspençoir.

Revu le 12 janvier 1971, état local absolument normal
absence de tout noyau résiduel
urines limpides
aucun signe fonctionnel

-) Monsieur S..., 27 ans

Vu le 17 mars 1970 pour une orchiépididymite droite à germes banaux.
Patient traité par Trisulfazine-Tétracycline et FONCITRIL 4000 (3 sachets dans un grand bol d'eau le matin, un jour sur deux).

Guérison en 10 jours (noyau résiduel).

Docteur L. DELOUCHE

-) Madame C..., 56 ans

Amie de ma mère traitée depuis de très nombreuses années pour dilatation des bronches qui "s'infectent" périodiquement à chaque changement de saison. Chacun de ces épisodes infectieux surajoutés durant de 3 à 7 semaines malgré les antibiotiques qui lui sont administrés.
Episode de cette nature le 21 décembre 1970.
Mise sous la même thérapeutique antibiotique (Pénicilline, Streptomycine et Cycline) plus FONCITRIL 4000 (3 sachets dans un bol d'eau le matin).
Expectoration plus liquide et plus abondante dès le deuxième jour.
Etat redevenu normal le 5ème jour.

-) Dans mon entourage immédiat, début d'orgelet traité par une dose unique et importante d'antibiotiques : 6 comprimés à la fois de TAO et 3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un bol d'eau.

Guérison dans les 24 heures.

-) Madame F..., 27 ans

Vient consulter, le 7 avril 1970, pour une bartholinite au début.
Le drainage n'est pas encore possible. Elle a été soumise à une thérapeutique antibiotique plus hypercitrémie provoquée (3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un bol d'eau le matin).

Dans les 36 heures, on a assisté à un drainage spontané.

-) Monsieur F..., 47 ans

Vu le 6 mars 1970 pour des crises typiques et répétées en moyenne 2 fois par an d'abcès prostatiques.
Vient en espérant une solution chirurgicale.
Avant de lui proposer la résection endoscopique, essai d'un traitement médical : Trisulfazine-Tétracycline, 2 dragées 3 fois par jour pendant 6 jours
Hypercitrémie provoquée : 3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un grand bol d'eau le matin à jeun.
Amélioration fonctionnelle extrèmement rapide.

Revu 8 jours, puis 1 mois, puis 3 mois après : pas de récidive.

-) Monsieur P..., 58 ans

Vu le 16.12.1969 à la consultation du service d'urologie de l'hôpital Lariboisière pour crises douloureuses périnéorectales intenses, avec frissons et température élevée (supérieure à 39°). Ce genre d'accident se reproduit chez lui tous les 2 ou 3 mois depuis 2 ans.
Le toucher rectal et l'uréthrographie objectivent un indiscutable abcès prostatique.
Traitement : Trisulfazine - Tétracycline, 2 dragées 3 fois par jour pendant 6 jours, Gentalline 1 injection intra-musculaire matin et soir, pendant 6 jours.
Hypercitrémie provoquée : 3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un bol d'eau chaque matin à jeun.
Le 5 janvier 1970, malade revu : soulagé, ne souffre plus, urine correctement n'a plus de fièvre ni de frissons.
Revu le 3 avril 1970 et 15 mai 1970 : n'a plus présenté d'autres crises.
Pas revu depuis.

-) Monsieur R..., 29 ans

Vu le 3 octobre 1969, après colique néphrétique droite. Persistance de température et frissons le soir.
Examen cytobactériologique des urines : pas de germes décelables.
Le 10 octobre 1969, persistance de la fièvre à 38°5 le soir, et de frissons.
A nouveau Penetracyne et hypercitrémie provoquée (3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un grand bol d'eau le matin à jeun, 3 jours consécutifs).
Le 17 octobre 1969, guérison.
Revu en janvier 1971, il va très bien.

-) Monsieur D..., 57 ans

Grand sportif présentant depuis 3 ans, 4 à 6 crises par an d'abcès prostatique
Refuse la résection endoscopique proposée. A chaque crise décongestifs pelvien + antibiothérapie + antiinflammatoires.
Est soumis à la même thérapeutique antibiotique et hypercitrémie provoquée.
Est resté 10 mois sans nouvelle crise et demande de lui-même un traitement préventif avant de participer à une compétition sportive (voile).
Revu régulièrement depuis. N'a pas eu de nouvelle crise.

-) Infirmière vue le 20 décembre 1969, en instance de départ aux sports d'hiver se présente avec un début de panaris de l'index gauche.
Antibiothérapie et hypercitrémie provoquée (3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un grand bol d'eau le matin à jeun).

Résorption dans les 3 jours.

Docteur V. LAFON

-) Mademoiselle G...,

Consulte le 3 avril 1970 pour une piqûre infectée du pouce droit, avec tous les signes d'un début de panaris.
Antibiotiques et hypercitrémie provoquée : résorption dans les 3 jours.

-) Madame B...,

Vient consulter pour une piqûre infectée du pouce droit : début de panaris avec déjà oedème et gêne fonctionnelle indiscutable.
L'incision n'était cependant pas encore possible.
Antibiothérapie et hypercitrémie provoquée (3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un bol d'eau le matin à jeun).
Adressée 2 jours plus tard au chirurgien qui a pu intervenir.

-) Madame L..., 41 ans

Vue le 12 février 1970 pour un ulcère variqueux infecté.
Infection traitée par Rovamycine : guérison passagère et réinfection.
Le 20 février 1970, Rovamycine et FONCITRIL 4000 (3 sachets dans un grand bol d'eau le matin, 4 jours consécutifs).
Le 2 mars 1970, la plaie est propre et on constate un début de cicatrisation.

-) Monsieur B..., 65 ans

Vu le 14 janvier 1970 pour des ulcères variqueux infectés.
A déjà reçu à 3 reprises en moins d'un mois :
Cyclomycétine, Trisulfazine-Tétracycline et Pénétracyne.
L'infection disparait et récidive. Plaie purulente qui suinte.
Pénétracyne et hypercitrémie provoquée (3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un grand bol d'eau, le matin à jeun, 3 jours consécutifs).
Le 21 janvier 1970, plaie nettoyée. Le 18 février, plaie très propre, en voie de cicatrisation.

Docteur V. LAFON

-) Madame P..., 52 ans

Tuberculose connue et traitée (Streptomycine, P.A.S. et Rimifon)

Cette malade présente un abcès froid mentonnier qu'on ne peut drainer et qui ne parvient toutefois pas à se résorber.

Soumise à 3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un bol d'eau.

Drainage spontané dans les 3 jours.

L'abcès n'est pas réapparu depuis.

Monsieur GROSJEAU

-) Ce chirurgien dentiste a eu l'occasion de traiter 6 abcès dentaires par antibiothérapie et hypercitrémie provoquée (3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un grand bol d'eau le matin).
Il a obtenu 3 fois une résorption pure et simple, 2 fois une évacuation possible par drainage dès le lendemain et 1 fois une ouverture spontanée 3 jours après.

Docteur FLEURY

-) Ce chirurgien obstétricien à Nice a eu l'occasion de traiter plusieurs abcès du sein par antibiothérapie et hypercitrémie provoquée (3 sachets de FONCITRIL 4000 dans un grand bol d'eau le matin).
Il a obtenu soit la résorption pure et simple, soit la possiblité de drainage chirurgical dans les 24 à 48 heures.

Docteur JULLIARD

-) Enfant B..., 15 ans

Curetage d'un hématome infecté du tibia gauche

Traitement : Pénicilline 3 M. par jour. FONCITRIL, 2 sachets le matin pendant 12 jours.

On observe une cicatrisation rapide.

-) Enfant R..., 13 ans

Ongle incarné botrionycone du gros orteil gauche post traumatique

Après intervention, suppuration au niveau de la plaie.

Traitement : Pénicilline I M. par jour, FONCITRIL, 2 sachets le matin pendant 3 jours.

Plus de suppuration et bonne cicatrisation.

-) Monsieur B..., 24 ans

Plaie torpide et suppurante de la face antérieure du tibia gauche à la suite d'une contusion

Traitement : Pénicilline 3 M. par jour, FONCITRIL 2 sachets le matin pendant 8 jours.

La plaie devient propre et la cicatrisation est bonne.

-) Monsieur D..., 74 ans

Prothèse totale des deux hanches

Le 8.7.70 prothèse totale hanche droite

le 28.8.70 prothèse totale hanche gauche

le 14.11.70 de la plaie s'écoulent des sérosités.

Traitement : Flabelline 3 flacons par jour, FONCITRIL 2 sachets le matin pendant 13 jours.

Rapidement la plaie est propre et cicatrisée.

(A noter une diarrhée le 4ème jour régressant avec l'ultra-levure).

Docteur JULLIARD

-) Mademoiselle M..., 20 ans

Abcès de la fesse gauche chez une malade opérée auparavant d'un kyste sacro-coccygien.

Germe staphylocoque pathogène sensible au Totapen et à la Pénicilline.
Traitement : Totapen pendant 5 jours avec un résultat nul.
On arrête ce traitement et on donne Pénicilline 5 M. par jour et FONCITRIL 2 sachets par jour le matin ; ceci pendant 13 jours.

On observe une cicatrisation rapide de l'abcès ainsi qu'une remarquable accélération de la cicatrisation du kyste sacro-coccygien.

-) Monsieur B..., 36 ans

Granulome à corps étrangers de la pulpe du pouce et des gaines des tendons du majeur et de l'index.

Traitement : Pénicilline 1 M. par jour et FONCITRIL 1 sachet par jour le matin pendant 4 jours.

On assiste en 4 jours à la cicatrisation totale des lésions.

-) Mademoiselle C..., 25 ans

Abcès au point de Mac Burney à la suite d'une appendicectomie laborieuse.

Traitement : pénicilline 2 M. par jour et FONCITRIL 1 sachet le matin pendant 9 Jours.

On observe une ouverture spontanée de l'abcès et une rapide guérison.

-) Enfant G..., 10 ans

Panaris de la pulpe du pouce droit avec atteinte osseuse de la phalangette

L'intervention est suivie d'un nouvel écoulement de pus.

Traitement : Pénicilline 1 M. par jour - FONCITRIL 4000, 2 sachets le matin, pendant 10 jours.

La plaie devient propre très rapidement et la cicatrisation est bonne.

-) Enfant L..., 11 ans

Infection locale à staphylocoque après excision d'une verrue plantaire

Germe sensible à la Pénicilline

Traitement : Pénicilline 2M. par jour pendant 26 jours avec un résultat nul. On ajoute FONCITRIL 4000, 2 sachets le matin ; en 10 jours, guérison de la suppuration (à noter quelques troubles digestifs qui ont régressé).

Une large expérimentation est actuellement poursuivie par le Docteur JULLIARD.

Dépassant même le cadre des collections purulentes, le Docteur BRINCOURT a pensé que le même processus devait probablement être à la base des difficultés que rencontrent les praticiens dans le traitement des engelures d'une part, de l'acné d'autre part.
Effectivement, en ce qui concerne les engelures, l'action anciennement connue comme bénéfique du Stérogyl 15 s'est largement retrouvée sur les citrates à doses forcées.

Quant à l'acné, voici quelques observations

Docteur BRINCOURT

-) Monsieur L..., 65 ans

Depuis 3 ans, aspect assez particulier de la peau des joues qui sont parcourues par des stries rouges sans élévation, ni induration.
Le diagnostic d'acné rosacée est évident. Le malade consulte différents dermatologues qui essaient, sans succès, des traitements locaux et généraux. Le Stérogyl 15 est employé une fois par semaine et amène une légère amélioration. Trois mois de FONCITRIL (3 sachets, 3 fois par semaine) amène une guérison spectaculaire et durable, puisqu'il n'y a aucune rechute 6 mois après le traitement.

Docteur BABLED (Houdan)

Il ajoute au traitement de l'acné rosacée de fortes doses de FONCITRIL 4000 2 sachets dans un grand bol d'eau le matin à jeun.

-) Mademoiselle H..., 17 ans

Acné rosacée d'apparition récente (2 mois) prédominant sur le visage et à la naissance des seins.
Traitement : FONCITRIL 4000, 2 sachets dans un grand verre d'eau, le matin à jeun, et localement toilette au Dermacide liquide suivi d'applications d'Hexomédine transcutanée. La malade revient consulter au bout de quelques jours pour l'apparition de brûlures gastriques. La dose est alors répartie 1 sachet dans un verre d'eau matin et midi. Revue 1 mois plus tard, les brûlures gastriques n'étaient pas réapparues, et l'acné avait totalement disparu sur la poitrine, et presque totalement sur le visage où il ne restait que quelques follicules mentonniers.

Docteur BABLED

-) Monsieur R..., 18 ans

Acné rosacée du visage et des épaules

Traitement : FONCITRIL 4000, 2 sachets à la fois, le matin à jeun. Staphybiotic 6 gélules par jour. Localement nettoyage bi-quotidien au Dermacide liquide suivi d'une application d'Hexomédine transcutanée.
Résultat : au bout d'un mois, diminution très importante de la folliculite On arrête les antibiotiques, mais on conserve le traitement par le FONCITRIL et localement l'Hexomédine est remplacée par une application de pommade ultra-levure. Revu un mois plus tard, il ne reste que quelques points d'acné et le malade semble très satisfait.

-) Monsieur R..., 18 ans

Acné séborrhéique très important des épaules et du dos, s'étendant au cou et au visage. Traitement : FONCITRIL 4000, 1 sachet matin, midi et soir avant les repas, associé à un nettoyage local au dermacide, suivi d'une application d'Hexomédine transcutanée et de Locacortène. Le malade ne reçoit pas de traitement antibiotique, étant donné l'échec de celui-ci lors d'une cure précédente.
Résultat : au bout d'un mois, il n'existe plus de follicule inflammatoire. Le traitement est poursuivi en supprimant le Locacortène qui est remplacé par du Brasivol dont l'application par grains dégressifs, précède celle de l'Hexomédine. Le malade est revu 15 jours plus tard et l'acné qui avait presque totalement disparu du visage et du cou, disparait également sur le dos où des plages de peau normale vont en s'aggrandissant.

Docteur BABLED

-) Mademoiselle C..., 18 ans

Acné du visage prédominant au front avec quelques follicules sur la gorge et dans le dos associée à une constipation opiniâtre.
Traitement : 1 sachet de FONCITRIL 4000 dans un grand verre d'eau le matin, à midi et le soir, avant les repas. Nettoyage local à l'Hexomédine transcutanée suivi d'une application de pommade d'ultra-levure pouvant servir de fond de teint pour la journée seulement.
Résultat : au bout de 15 jours, la constipation a nettement regréssé (une selle tous les jours ou tous les deux jours, au lieu d'une selle hebdomadaire précédemment).
L'acné a disparu sur les joues et le menton. Sur le front, les follicules sont nettement moins inflammatoires, sur la poitrine apparition de quelques nouveaux follicules entre les seins. On poursuit néanmoins le traitement en supprimant la pommade à l'ultra-levure et le maquillage, et en interdisant le port du soutien gorge en nylon.
Quinze jours plus tard, la malade,qui devait participer à un concours du conservatoire, a l'heureuse surprise de constater que son front est totalement guéri ainsi que sa poitrine. La prescription de fond de fard anallergique évite la réapparition de la folliculite.

-) Docteur BAZIN

Après lecture des travaux de BRINCOURT, il a eu l'idée de traiter des acnées tubéreuses par de très fortes doses de FONCITRIL 4000, avec un succès évident et rapide.

Docteur J. BRINCOURT

-) Madame R..., 92 ans

Hématome post traumatique

Tombe de son lit et présente un hématome frontal important.
Vue seulement 3 jours après l'accident. La tuméfaction est volumineuse, les traitements anti-inflammatoires locaux n'ont aucun effet favorable.
Deux jours de suite, on donne 3 sachets de FONCITRIL à la fois.
L'hématome disparait rapidement en 3 jours de traitement.

-) Monsieur de B..., 48 ans

Oedème post traumatique

Fait le 2 décembre 1969 une chute de ski. La partie inférieure de la jambe droite est immédiatement enflée et douloureuse. Le lendemain il existe un très gros oedème de la cheville et une dépression au-dessus du calcanéum.
Le diagnostic de rupture du tendon d'achille est posé
La décision chirurgicale est prise mais l'oedème est gênant. On donne 3 sachets de FONCITRIL à la fois. Dès le lendemain, l'oedème a presque disparu et l'intervention réparatrice est faite dans de bonnes conditions avec un résultat satisfaisant.

C O N C L U S I O N S

Dans un premier temps, cette étude, bien que très incomplète, nous a permis de mettre en évidence certains des rôles biologiques parmi les plus importants que l'acide citrique jouent au sein de l'organisme.
Ce rôle est primordial puisqu'il préside à ce point le stade cellulaire du métabolisme que la citrémie peut en expriner le reflet.
Le dosage de la citrémie est actuellement un acte difficile, délicat et onéreux. Nous ne doutons cependant pas que de grands progrès soient réalisés dans un avenir tout proche, et qu'une telle recherche puisse être vulgarisée.
Comme nous l'avons vu :
ce chiffre, en effet, permet :

1) d'apprécier le degré de la senescence

2) d'apprécier le bon fonctionnement de la croissance, et donc de dépister au tout début, le rachitisme, l'hypocitrémie en étant l'indice le plus précoce.

3) d'augurer de l'évolution des hépatites virales, l'augmentation de la citrémie étant un facteur favorable.

4) d'apporter un élément diagnostique dans les cirrhoses décompensées ; elles s'accompagnent d'hypercitrémie, alors que dans les cirrhoses compensées, et les ictères par rétention, la citrémie est normale.

5) de permettre des tests qui peuvent préjuger de l'importance de l'atteinte cellulaire dans la pathologie hépatique, et même dans le diabète gras qui serait dû, pour certains, à une sénescence précoce des cellules, l'hypercitrémie provoqué par l'ingestion de 50 g de glucose ou de fructose étant d'autant plus élevée que les cellules sont plus atteintes.
Des conséquences thérapeutiques en découlent tout naturellement, et les ions citriques à fortes dsoes trouvent une indication logique

a) dans les troubles de la croissance
b) dans les troubles de la sénescence
c) comme anticétogène
d) dans les syndromes de surcharge
- diathèse urique-hyperuricémie-goutte
- lithiase urique
- états prédiabétiques et paradiabétiques
- hyperlipidémies

e) dans l'athéromatose, en particulier, grâce à leur triple action
- action sur les taux sanguins
- action sur la fluidification sanguine
- action sur la vitesse de circulation

f) dans les hépatites virales

Dans un deuxième temps, nous avons insisté sur les services susceptibles d'être rendus par un procédé thérapeutique original, de conception absolument nouvelle, l'hypercitrémie provoquée.
Celle-ci permet d'obtenir la fluidification des collections suppurées par reperméabilisation capillaire, comme en témoignent les observations citées.

Pour n'être qu'hypothétique, le mécanisme soupçonné de cette action semble très logique et a reçu l'assentiment de Monsieur SELYE ( )
Cette nouvelle thérapeutique ouvre un vaste champ d'application. On ne peut encore en prévoir tous les retentissements. Il n'est pas impossible, en effet, de penser que,dans les brûlures par exemple, (à un certain degré de leur évolution), le même procédé qui tend à rétablir la perméabilisation entre le tissu lésé et le tissu sain, pourrait être utilisé avec succès.
En fait, d'ailleurs, cette application est susceptible logiquement d'intéresser tout processus pathologique localisé, quel qu'il soit, dès l'instant où son "isolement" a nécessité, pour se produire, la présence d'ions calcium.

Actuellement, pour obtenir cette "hypercitrémie provoquée" le procédé le plus fidèle et le plus sûr est de faire appel au complexe acide citrique citrates à doses forcées qui allie à sa simplicité de prescription une totale atoxicité.

B I B L I O G R A P H I E

J. KRAWCZYNSKI, W. ZULAWNIK et I. DREWNOWSKA
Pol. Med. J.. 1967.6.539-546

A.N. CORBASCIO et N. TY SMITH
Anesthesiology, 1967.28.510-516

Werner TEICHMANN, E.U. SCHURR et E. SCHURR
Z. Ges. Inn. Mediz., 1965.20.134-137

L. BENDA et K. MOSER
Wien. Med. Woch., 1962, 21, 4.8. 112

W. TEICHMANN, E SCHURR et E.U. SCHURR
Z. Ges. Inn. Mediz., 1965.20.5-9

N.G. SEREBRENNIKOVA et V.S. KASAVINA
Lab. Delo, 1966.11.660-663

D.A. KAIDIN et L.I. GREBENNIK
Kardiofrafija, vol. 7, 1967, pp. 123-127 (Russie)

A.N. CORBASCIO et N.T. SMITH
Anesthesiology, 1967.28.510-516

L.M. BILAS
Pediat. Akush. Ginek, 1967.6.27-28 (Ukraine)

L.M. BILAS
Vop.Okhr. Materin. Dets., 1966.11.38-41 (Russie)

K. TAUFEL et U. BEHNKE, de l'Institut pour l'Alimentation à Potsdam-Rehbrucke, de l'Académie Allemande des Sciences, à Berlin. (1960)

G. KORANYI
Kinderaerztl. Prax. 1966. 34.439-442

K. KUCZEWSKA et K. SZUDLOWSKI
Pol. Arch. Med. Wewn. 1964.34.285-288

J. ROUFFY
Le Pro· ès Médical, 10.2.1967, Tome 95, pp. 77-90

B.A. LAVROV et E.L. TERENTEVA
Vop. Pitan. 1963.22.68-72 (Russie)

B. BEREKPYZIKOWA
Pediatra Polska 1966.6167-71

J. FRICK, E. MARBERGER et K. MARBERGER
Der Urologe 19.4.165-166

C.L. YARBRO
J. Urology 1958.80.383-387

I.M. EPHSTEIN et I.V. MARTYNOVA
Sovietzk, Medits, 1968.(4).42-45

J.A. LIEVRE, J.P. CAMUS, C. BENICHOU, A. PIAUGER et P. GUILLIEN (PARIS)
La Presse Méd. 76n N° 12, 9 mars 1968

P. BARON, G. GRIFFATON, R. LOWY
Pathol. Biol. vol. 17, N° 21/22, nov. 1969, pp. 979-984

A. CASANOVA
Gaz. Méd. Fr. 1967, 74. 6092-6094

M. CLOAREC et J. ROUFFY
Thérapie. 1967.22.705-716

M. CLOAREC, L. DELOUCHE et J. ROUFFY
Vie Méd. 1969.50.737-742

L. DURAND
Cahiers Méd. Lyonn. 1968.44.1735-1737

H. WAREMBOURG et J. JAILLARD
Lille Méd. 1969.13.515-518

J. LELOUCHE
Thèse Paris 1969

A. LICHWITZ, HIOCOD, PARLIER et de SEZE
Presse Méd. 1961, 69, N°2, 617

J. BRINCOURT (Service du Pr BROCARD - Paris)
Presse Méd. 15.3.1969

J. BRINCOURT
Concours Méd. N°3, nov. 1970

Vu, le Président de Thèse

Pr BROCARD

Vu, le Doyen de la Faculté

J. LOYGUE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

B. MALLET